

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**



**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. HORVAT TEODOR**

**Student-doctorand:**

**BURLACU ALIN IONUȚ**

**2024**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***ROLUL CHIRURGIEI TORACICE VIDEO-ASISTATE ÎN  
TRATAMENTUL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. HORVAT TEODOR**

**Student-doctorand:**

**BURLACU ALIN IONUȚ**

**2024**

## Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate .....	4
Lista cu abrevieri.....	6
Introducere .....	7
I. Partea generală.....	9
1. Chirurgia toracică video-asistată – generalități.....	9
1.1. Principii de bază în CTVA.....	9
1.2. Tipuri de abord minim-invaziv .....	9
1.3. CTVA versus chirurgia clasică .....	9
2. CTVA în tratamentul cancerului bronho-pulmonar.....	11
2.1. Generalități.....	11
2.2. Indicații .....	11
2.3. Contraindicații.....	11
2.4. Complicații.....	11
II. Partea specială .....	12
3. Contribuții privind abordului minim-invaziv în raport cu chirurgia clasică pentru tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar.....	12
3.1. Obiectivele studiului .....	12
3.2. Motivația studiului .....	12
3.3. Ipotezele de lucru .....	12
3.4. Materiale și metode .....	12
3.5. Distribuția pacienților pe anii de studiu .....	12
3.6. Distribuția pacienților pe sexe.....	13
3.7. Distribuția pe grupe de vârstă .....	13
3.8. Distribuția în funcție de mediul de proveniență.....	13
3.9. Distribuția pacienților în funcție de grupul sangvin și corelarea cu tipul de cancer bronhopulmonar .....	14

3.10. Distribuție pacienților în funcție de comorbiditățile asociate .....	14
3.11. Distribuția pacienților în funcție de statutul de fumător .....	14
3.12. Distribuție în funcție de statusul funcțional cardio-respirator.....	15
3.13. Distribuția cazurilor în funcție de stadializarea tumorală .....	15
3.14. Distribuția pacienților în funcție de calea de abord .....	15
3.15. Distribuția în funcție de tipul intervenției chirurgicale.....	16
3.16. Rezultatele analizei asupra tipului de abord și intervenție chirurgicală....	16
3.17. Durata intervenției chirurgicale .....	16
3.18. Pierderile sangvine intraoperatorii .....	17
3.19. Pierderile aeriene.....	17
3.20. Durata drenajului pleural .....	17
3.21. Durata spitalizării .....	17
3.22. Limfadenectomia mediastinală asociată rezecției pulmonare.....	17
3.23. Complicațiile postoperatorii – clasificarea Clavien-Dindo.....	17
3.24. Cheltuielile asociate tratamentului chirurgical în rândul pacienților cu NSCLC .....	18
3.25. Supraviețuirea pacienților din studiu la 1 an, respectiv la 2 ani.....	18
3.26. Discuții .....	18
4. Utilizarea abordului minim-invaziv (CTVA) și cel clasic în tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar primitiv, care au avut în antecedente un alt cancer .....	19
4.1. Introducere .....	19
4.2. Materiale și metode .....	19
4.3. Rezultate.....	20
4.4. Discuții .....	21
4.5. Concluzii .....	21
5. Tratamentul chirurgical prin abord minim-invaziv al cancerului bronhopulmonar primitiv – primar și secundar – rezultate chirurgicale și discrepanța costurilor .	22

5.1. Introducere .....	22
5.2. Materiale și metode .....	22
5.3. Rezultate.....	22
5.4. Discuții .....	23
5.5. Concluzii .....	23
6. Concluziile tezei.....	24
7. Contribuții personale.....	26
8. Bibliografie .....	27

## Lista cu lucrările științifice publicate

### Articol 1

Tanase BC, **Burlacu AI**, Nistor CE, Horvat T, Oancea C, Marc M, Tudorache E, Manolescu D. Differential Outcomes of VATS and Open Surgery in Lung Cancer Patients with Antecedent Oncological Diagnoses. J Pers Med. 2023 Oct 15;13(10):1498. doi: 10.3390/jpm13101498. PMID: 37888110; PMCID: PMC10608346 (lucrare realizată din datele prezentate în capitolul 4, paginile 95-103).

Titlul revistei: Journal of Personalized Medicine,

Anul: 2023, Volumul: 13, Numărul: 10

Indexarea revistei: BibCnrs, CNKI, National Library of Medicine, Web of Science;

<https://www.mdpi.com/journal/jpm/indexing>

Factorul de impact la momentul publicării articolului: 3,4

Link-uri acces lucrare: <https://www.mdpi.com/2520354>,

<https://doi.org/10.3390/jpm13101498>

Calitate: Autor corespondent

### Articol 2

Tanase BC, **Burlacu AI**, Nistor CE, Horvat T, Oancea C, Marc M, Tudorache E, Mateescu T, Manolescu D. A Retrospective Analysis Comparing VATS Cost Discrepancies and Outcomes in Primary Lung Cancer vs. Second Primary Lung Cancer Patients. Healthcare (Basel). 2023 Jun 14;11(12):1745. doi: 10.3390/healthcare11121745. PMID: 37372863; PMCID: PMC10298099 (lucrare realizată din datele prezentate în capitolul 5, paginile 104-112).

Titlul revistei: Healthcare

Anul: 2023, Volumul: 11, Numărul: 12

Indexarea revistei: BibCnrs, CNKI, National Library of Medicine, Web of Science;

<https://www.mdpi.com/journal/healthcare/indexing>

Factorul de impact la momentul publicării articolului: 3,160

Link-uri acces lucrare: <https://www.mdpi.com/2227-9032/11/12/1745>,

<https://doi.org/10.3390/healthcare11121745>

Calitate: Autor corespondent

### **Articol 3**

Burlacu AI, Tanase BC, Augustin I, Cozma GV. Evaluating VATS versus Open Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer: A 5-year Retrospective Study. *Chirurgia (Bucur)*. 2024 Aug;119(Ahead of print):1-11. doi: 10.21614/chirurgia.2999. PMID: 39106471 (lucrare realizată din datele prezentate în capitolul 4, paginile 95-103).

Titlul revistei: *Chirurgia (Bucur)*

Anul: 2024, Volumul: 119, Numărul: 4

Indexarea revistei: Web of Science Core Collection: ESCI, PubMed

Factorul de impact la momentul publicării articolului: 0.8

Link-uri acces lucrare: <https://revistachirurgia.ro/pdfs/2024-08-aop-alin-ionut-burlacu.pdf>, <https://www.revistachirurgia.ro/evaluating-vats-versus-open-surgery-for-nonsmall-cell-lung-cancer-a-5year-retrospective-study/>

Calitate: Prim-autor

### **Articol 4**

Manolache V, Motas N, Davidescu M, Bluoss C, Rus O, Tanase B, Jianu E, Burlacu A, Alexe V, Cioalca-Iliescu M, Nicolae G, Dobritoiu F, Saon C, Paleru C, Bosinceanu M, Horvat T, Cordos I, Gonzalez-Rivas D. Minimally Invasive Thoracic Surgery - Video Assisted Thoracic Surgery: Technique and Indications. *Chirurgia (Bucur)*. 2022 Feb;117(1):101-109. doi: 10.21614/chirurgia.2608. PMID: 35272760 (lucrare realizată din datele prezentate în capitolul 4, paginile 95-103).

Titlul revistei: *Chirurgia (Bucur)*

Anul: 2022, Volumul: 117, Numărul: 1

Indexarea revistei: Web of Science Core Collection: ESCI, PubMed

Factorul de impact la momentul publicării articolului: 0.6

Link-uri acces lucrare: <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2022-1-101.pdf>, <https://www.revistachirurgia.ro/minimally-invasive-thoracic-surgery-video-assisted-thoracic-surgery-technique-and-indications/>

Calitate: coautor

## Lista cu abrevieri

AOMI	<i>arteriopatie obstructivă a membrelor inferioare</i>
AVC	<i>accident vascular cerebral</i>
BCI	<i>boala cardiacă ischemică</i>
BPOC	<i>boala pulmonară obstructivă cronică</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index (indicele de comorbiditate Charlson)</i>
CMLND	<i>complete mediastinal lymph node dissection</i>
CRP	<i>C - reactive protein</i>
CT	<i>computed tomography (tomografie computerizată)</i>
CTVA	<i>chirurgie toracică video-asistată</i>
DLCO	<i>difuziunea prin membrana alveolo-capilară a dioxidului de carbon</i>
DVM	<i>disfuncție ventilatorie mixtă</i>
DVO	<i>disfuncție ventilatorie obstructivă</i>
DVR	<i>disfuncție ventilatorie restrictivă</i>
DZ	<i>diabet zaharat</i>
HTA	<i>hipertensiune arterială</i>
IC	<i>insuficiență cardiacă</i>
mCTVA	<i>chirurgie toracică video-asistată multiportală</i>
NSCLC	<i>non-small cell lung cancer</i>
PFR	<i>probe funcționale respiratorii</i>
PLC	<i>primary lung cancer</i>
RATS	<i>robotic-assisted thoracic surgery (chirurgie toracică asistată robotic)</i>
SOD	<i>sindrom obstructiv distal</i>
SPLC	<i>second primary lung cancer</i>
TBC	<i>tuberculoză</i>
uCTVA	<i>chirurgie toracică video-asistată uniportală</i>



## Introducere

**Chirurgia toracică video asistată (CTVA)** reprezintă abordul minim invaziv folosit pentru accesul în torace fără a se utiliza depărtătorul de coaste, imaginea din câmpul operator fiind obținută prin intermediul unui telescop video.

Alegerea temei „Rolul chirurgiei toracice video asistate în tratamentul cancerului bronhopulmonar” vine ca răspuns la îndelungate dezbateri de specialitate, naționale și internaționale cu privire la tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar. În România încercările de a introduce chirurgia toracică video asistată în tratamentul cancerului bronhopulmonar ca standard pentru stadiile incipiente (stadiile I și II) încă reprezintă o provocare[1]. Trebuie menționat încă din introducere, ca o recunoaștere pentru munca înaintașilor, profesorilor și chiar a mentorilor noștri, că prima rezecție anatomică din România, o lobectomie inferioară dreaptă, a fost făcută la Spitalul Elias de către Dan Ulmeanu și Ioan Cordoș, iar a doua, o lobectomie medie, s-a realizat la Spitalul Militar Central de către Teodor Horvat[2]. Menționez că ideea acestei lucrări a apărut odată cu programul de chirurgie toracică video asistată desfășurat în clinica din care fac parte și în care am fost pregătit în cursul anilor de rezidențiat, respectiv Clinica de Chirurgie Toracică din cadrul Institutului Oncologic „Profesor Doctor Alexandru Trestioreanu” București.

Conceptul de chirurgie toracică video asistată cuprinde o gamă largă de aborduri, precum: multiportal (pentru realizarea intervenției chirurgicale sunt utilizate două sau mai multe porturi de acces), uniportal (folosirea unui singur port de lucru prin intermediul căruia se introduc atât telescopul pentru obținerea imaginii, cât și instrumentele de lucru).

Dacă la începutul chirurgiei toracice video asistate se practica frecvent abordul multiportal, astăzi standardul este chirurgia uniportală sau chirurgia cu un port de lucru accesoriu[3]. Lucrarea de față dorește să susțină în cele din urmă nevoia introducerii abordului minim invaziv în chirurgia cancerului bronhopulmonar ca standard de calitate, aspect de altfel susținut de ghidurile internaționale de management al cancerului bronhopulmonar.

Menționez faptul că abordul prin chirurgie toracică video asistată, indiferent de tipul acestuia, are ca scop realizarea unei intervenții chirurgicale care să respecte principiile oncologice, fără a exista o diferență consistentă în modul de a practica rezecția între cele două căi majore de abord: calea clasică și cea minim invazivă[4]. Analizând rolul abordului minim invaziv în chirurgia cancerului bronhopulmonar, voi sublinia, prin rezultatele obținute în urma studiilor realizate în cadrul cercetării științifice, avantajele

chirurgiei toracice video asistate în general, precum și avantajele fiecărui abord utilizat în clinica noastră în comparație cu intervențiile chirurgicale prin toracotomie. La finalul cercetării științifice, menționez că am obținut rezultate care vor ajuta la stabilirea unor indicații privind tipul de abord folosit în chirurgia de rezecție a cancerului bronhopulmonar în funcție de diferiți factori (vârstă, comorbidități asociate, stadializare, riscuri sau costuri). Totodată, aceste rezultate pot reprezenta o notă de fundamentare pentru a susține utilizarea abordului minim invaziv în chirurgia cancerului bronhopulmonar.

# I. Partea generală

## 1. Chirurgia toracică video-asistată – generalități

### 1.1. Principii de bază în CTVA

Chirurgia toracică video-asistată (CTVA) se definește ca un mod de abord minim-invaziv al toracelui ce impune respectarea a două reguli: prima - obținerea imaginii câmpului operator prin intermediul unui telescop video, imagine procesată și expusă pe un ecran, iar a doua - lipsa utilizării unui depărtător de coaste, care s-a dovedit că este responsabil de apariția durerii postoperatorii. În ceea ce privește numărul sau dimensiunea inciziilor practicate, se consideră optimă o mini-toracotomie de lucru de până în 7 cm[5].

### 1.2. Tipuri de abord minim-invaziv

Din punct de vedere al accesului în cavitatea pleurală, de-a lungul evoluției CTVA s-au distins variate tipuri de abord, dintre care: abordul multiportal (cel puțin 3 porturi), abordul biportal (2 porturi), abordul uniportal[6–9].

**Abordul subxifoidian** pornește de la ipoteza durerii legate de incizia în spațiul intercostal, evitarea acestui acces asigurând un nivel scăzut al durerii. [10,11].

**Chirurgia robotică** este utilizată în centre cu experiență crescută și acces neîngrădit la tehnologiile medicale moderne [12,13].

O altă clasificare a tipurilor de abord, care dictează poziționarea toracoporturilor pentru chirurgia minim-invazivă și impune utilizarea unui tip specific de instrumentar, este aceea raportată la poziția instrumentelor de disecție față de hilul pulmonar și cuprinde: abordul anterior al hilului pulmonar, respectiv abordul posterior[14,15].

### 1.3. CTVA versus chirurgia clasică

Încă de la începutul chirurgiei minim-invazive au fost studiate avantajele și dezavantajele fiecărui tip de abord. Astfel, se consideră că abordul minim-invaziv asigură un nivel scăzut al durerii datorită unei incizii mult reduse dimensional și a unei presiuni minime la nivelul nervilor intercostali mulțumită lipsei utilizării depărtătorului de plagă. Reducerea inciziei și realizarea unei disecții sub magnificația video pare să asigure un răspuns inflamator diminuat pacienților operați pe cale minim-invazivă[16]. Un răspuns

inflamator redus asigură un drenaj pleural mai mic cantitativ, o spitalizare mai redusă și o reintegrare socială și profesională mai rapidă.

## **2. CTVA în tratamentul cancerului bronho-pulmonar**

### **2.1. Generalități**

Tratamentul cancerului bronhopulmonar este unul multidisciplinar, dintre opțiunile terapeutice fac parte: rezecția chirurgicală, terapia oncologică sistemică și radioterapia. Pentru un management terapeutic corect se impune discutarea fiecărui caz de cancer bronhopulmonar într-o comisie multidisciplinară de indicație terapeutică[17].

### **2.2. Indicații**

Conform ghidurilor internaționale în vigoare la momentul redactării acestei lucrări, cancerul bronhopulmonar fără invazie ganglionară (N0) are indicație chirurgicală absolută de primă intenție. Tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar trebuie realizat de către o echipă de chirurghi cu expertiză în patologie oncologică, într-un centru de referință, cu o cazuistică reprezentativă. Lobectomia sau rezecția pulmonară anatomică este tipul de rezecție recomandată de ghidurile internaționale. Rezecțiile sublobare sunt permise și trebuie luate în considerare în anumite condiții.

### **2.3. Contraindicații**

Contraindicațiile abordului minim-invaziv țin de cele mai multe ori de expertiza echipei anestezico-chirurgicale. Principala contraindicație pentru realizarea unui abord minim-invaziv este reprezentată de imposibilitate de a realiza o cameră de lucru optimă. Avantajele abordului minim-invaziv au fost prezentate detaliat în capitolele anterioare. Principalul dezavantaj însă, fiind reprezentat de imposibilitatea palpării structurilor mediastinale sau pulmonare (cu mici excepții), manevră extrem de frecvent utilizată în chirurgia clasică.

### **2.4. Complicații**

În timpul rezecției pulmonare prin abord minim-invaziv pot să apară complicații ce îngreunează procedura chirurgicală. Dintre acestea, cea mai de temut este accidentul vascular la nivelul arterei pulmonare, cu hemoragie masivă care de cele mai multe ori necesită conversia abordului minim-invaziv la toracotomie. [18–20].

## **II. Partea specială**

### **3. Contribuții privind abordului minim-invaziv în raport cu chirurgia clasică pentru tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar**

#### **3.1. Obiectivele studiului**

Cancerul bronhopulmonar este una dintre cele mai comune patologii amenințătoare de viață, fiind printre primele cauze de deces din întreaga lume. Evoluția metodelor de diagnostic precoce, precum și apariția, chiar dacă sporadic, a programelor de screening ale cancerului bronhopulmonar, au condus la identificarea cazurilor de tumori bronhopulmonare maligne de tip NSCLC în stadii incipiente (stadiile I-II) care au indicație chirurgicală absolută.

#### **3.2. Motivația studiului**

Limitarea utilizării abordului minim-invaziv în tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar în România este cauza directă a lipsei unei analize cost-beneficiu raportată la sistemul de sănătate din țara noastră, impunându-se astfel un studiu care să evidențieze avantajele abordului minim-invaziv, precum și impactul financiar pe termen lung.

#### **3.3. Ipotezele de lucru**

Prin prezenta lucrare urmăresc: analizarea cazurilor pacienților cu cancer bronhopulmonar operați în Clinica de Chirurgie Toracică a Institutului Oncologic București prin abord clasic, respectiv minim-invaziv. Stabilirea unor protocoale de indicație terapeutică pentru cancerul bronhopulmonar de tip NSCLC.

#### **3.4. Materiale și metode**

În cadrul acestui studiu am analizat retrospectiv datele colectate de la 228 de pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar de tip NSCLC, operați în Secția Clinică Chirurgie Toracică a Institutului Oncologic București în perioada 2016-2022.

#### **3.5. Distribuția pacienților pe anii de studiu**

De-a lungul celor șapte ani de analiză retrospectivă în care au fost colectate datele pentru realizarea unui eșantion suficient de mare, putem observa numărul de rezecții

pulmonare reglate pentru cancer bronhopulmonar de tip NSCLC confirmat histopatologic pe fiecare an în parte în Tabelul 3.1.

Dacă până în 2019 inclusiv, numărul rezecțiilor pulmonare reglate pentru cancer bronhopulmonar confirmat ajungeau spre 50, anul 2020 a reprezentat un an de cotitură, cu o scădere bruscă la o treime.

### 3.6. Distribuția pacienților pe sexe

Analizând Tabelul 3.2 cu distribuția subiecților înregistrați în studiu în funcție de gen, se remarcă o incidență mai mare a cancerului bronhopulmonar în rândul pacienților de sex masculin.

Tabelul 3.1 - Distribuția numărului de pacienți înrolați, pe anii de studiu

An studiu	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Număr pacienți	34	37	34	47	16	24	36

### 3.7. Distribuția pe grupe de vârstă

Tabelul 3.2 – Distribuția pacienților pe sexe, vârstă și status tabagic

Variabile	OPEN (n=102)	CTVA (n=126)	P-value
Vârsta (ani)	59±23	62±25	0.621
Fumători	60 (59.40%)	56 (44.44%)	0.043
Sex			0.094
Bărbați	64 (63.36%)	64 (50.79%)	
Femei	38 (37.62%)	62 (49.20%)	

Vârsta pacienților cuprinși în cele două loturi de studiu este cuprinsă între 26 și 84 ani. Media vârstei participanților la studiu a fost 61 de ani, persoanele de sex masculin cu o medie de vârstă de 62 ani, cele de sex feminin 60 de ani

### 3.8. Distribuția în funcție de mediul de proveniență

Analizând distribuția pacienților în cele două loturi (*OPEN* și *CTVA*) în funcție de mediul de proveniență, se constată o distribuție aproximativ egală în ceea ce privește

Tabelul 3.3 - Distribuția pacienților în cele două loturi în funcție de mediul de proveniență

		Urban (n = 170)	Rural (n = 58)	n	p	test
OPEN vs VATS, n	VATS	101 (59%)	25 (43%)	126	<b>0.031</b>	Chi2
	OPEN	69 (41%)	33 (57%)	102	-	-

pacienții din mediul urban, la cei din mediul rural existând însă o diferență de 14%, cu semnificație statistică ( $p=0,031$ ), așa cum se poate observa în Tabelul 3.3.

### 3.9. Distribuția pacienților în funcție de grupul sangvin și corelarea cu tipul de cancer bronhopulmonar

Ideea analizei acestui tip de distribuție a plecat de la ipoteza că o anumită populație cu un grup sangvin specific poate dezvolta cu precădere o formă particulară de cancer bronhopulmonar. Observând discrepanța între distribuția pacienților în *grupa 0* putem constata incidența mai mare a adenocarcinomului pulmonar în rândul pacienților cu grupa sangvină *0*.

### 3.10. Distribuție pacienților în funcție de comorbiditățile asociate

Întrucât media de vârstă a pacienților înrolați în studiu este în jur de 60 de ani, pacienți expuși în majoritatea cazurilor unor factori de risc cauzali pentru cancerul bronhopulmonar (fumat, noxe respiratorii, alcool), sunt descrise un număr de comorbidități asociate patologiei studiate. Toate acestea se regăsesc în Tabelul 3.4:

Tabelul 3.4 - Distribuția comorbidităților pacienților înrolați în studiu și frecvența lor

Comorbiditate	HTA	BPOC	DZ	BCI	TBC	AVC	IC	AOMI
Număr pacienți	74	21	27	14	9	6	10	11
Procent (%)	32,46	9,21	11,84	6,14	3,95	2,63	4,39	4,82

Pentru a realiza o distribuție normală a celor două loturi (*CTVA* și *OPEN*) în ceea ce privește comorbiditățile, am utilizat *Indicele de Comorbiditate Charlson (CCI)*.

Indicele de Comorbiditate Charlson, care cuantifică impactul bolilor asociate asupra evoluției pacientului, a fost similar între cele două grupuri de studiu, cu valori medii de 4,28 (min.=2, max.=8) pentru grupul chirurgie clasică și 4,38 (min.=2, max.=7) pentru grupul CTVA, cu o valoare a *p-ului* de 0,403.

### 3.11. Distribuția pacienților în funcție de statutul de fumător

Din totalul de 228 pacienți înrolați, 76 sunt fumători (33,33%), 42 foști fumători (18,42%) și 110 nefumători (48,25%). Distribuția pe sexe a fumătorilor, este indubitabil în favoarea, sau mai bine spus defavoarea bărbaților, peste 65% dintre fumători, respectiv peste 83% dintre ex-fumători fiind de sex masculin, indiferent de mediul de proveniență, această distribuție având o semnificație statistică,  $p<0,001$ .



### 3.12. Distribuție în funcție de statusul funcțional cardio-respirator

Tabelul 3.5 - Analiza descriptivă a variabilelor calitative: PFR, expunere la noxe, status fumător, mediu proveniență, sex

		<b>n (%)</b>
<b>PFR</b>	normal	<b>136 (60%)</b>
	DVO	<b>47 (21%)</b>
	DVM	<b>23 (10%)</b>
	DVR	<b>14 (6.1%)</b>
	SOD	<b>8 (3.5%)</b>
<b>Expunere la noxe</b>	nu	<b>208 (91%)</b>
	da	<b>20 (8.8%)</b>
<b>Fumător</b>	nu	<b>110 (48%)</b>
	da	<b>76 (33%)</b>
	ex	<b>42 (18%)</b>
<b>Mediu de proveniență</b>	U	<b>170 (75%)</b>
	R	<b>58 (25%)</b>
<b>Sex</b>	M	<b>128 (56%)</b>
	F	<b>100 (44%)</b>

Distribuția pacienților în funcție de statusul probelor funcționale respiratorii nu este deloc de neglijat, conform Tabelul 3.5.

### 3.13. Distribuția cazurilor în funcție de stadializarea tumorală

Din totalul pacienților, aproape 60% au fost în stadiile clinice IIIA și IIB de boală, doar 2,2% dintre pacienți fiind în stadiul IA1, cu noduli sub 1 cm și fără invazie ganglionară. Comparând distribuțiile stadiilor clinic, respectiv patologice observăm o scădere a stadiului general („downstaging”) după analiza piesei operatorii, doar 24% dintre pacienți fiind în stadiul patologic IIIA, respectiv 19% în IIB, rezultat ce denotă lipsa invaziei unor ganglioni care imagistic aveau caractere de adenopatie, având axul scurt de peste 1cm, respectiv 1,5 cm în cazul ganglionilor localizați în stația 7 (subcarenală).

### 3.14. Distribuția pacienților în funcție de calea de abord

Pilonul central al studiului este calea de abord utilizată pentru realizarea intervențiilor chirurgicale. Astfel, așa cum am menționat și în capitolul anterior, dintre cei 228 de pacienți, 102 au beneficiat de abord clasic (44,73%) și au fost incluși în lotul „OPEN”, iar ceilalți 126 au fost incluși în grupul „CTVA” (55,26%), fiind operați prin abord minim-invaziv. Se constată că dintre cele 126 de cazuri de intervenții prin CTVA, 37 au fost efectuate prin

abord multiportal (30%), și 89 printr-un singur port (70%); dintre acestea în 3 cazuri am utilizat 4 porturi, în 7 cazuri 3 porturi și în 27 de cazuri abordul biportal.

În Tabelul 3.6 se poate observa numărul de cazuri operate prin CTVA, finalizate prin abord minim-invaziv, precum și împărțirea celor convertite la toracotomie în funcție de tipul de abord.

*Tabelul 3.6 - Distribuția conversiei în funcție de tipul de abord*

Tip abord	CTVA neconvertit	CTVA convertit	CTVA unoportat convertit	CTVA 2 porturi convertit	CTVA 3 porturi convertit	CTVA 4 porturi convertit
Număr cazuri	107	19	13	5	0	1
%	84,92	15,07	68,42	26,32	0	5,26

### 3.15. Distribuția în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Distribuția cazurilor în funcție de tipul de rezecție respectă în oarecare măsură tiparele frecvenței rezecțiilor, în funcție de localizarea cu predilecție a cancerului bronhopulmonar în apexul pulmonar, de cele mai multe ori pe dreapta, conform Tabelul 3.7; în studiul nostru nu este o diferență consistentă între numărul rezecțiilor lobilor superiori pe dreapta, respectiv stânga.

*Tabelul 3.7 - Distribuția în funcție de tipuri mari de rezecție*

Variabile	OPEN (n=102)	CTVA (n=126)	P-value
Tipul operației			
Bilobectomie	7 (6.93%)	2 (1.58%)	0.091
Lobectomie	89 (87.12%)	96 (76.19%)	0.051
Segmentectomie	6 (5.94%)	28 (22.22%)	0.001

### 3.16. Rezultatele analizei asupra tipului de abord și intervenție chirurgicală

După analiza distribuțiilor pacienților în cele două loturi, am realizat teste statistice pentru a compara cele două tipuri de abord și a identifica relația de superioritate sau non-inferioritate dintre acestea.

### 3.17. Durata intervenției chirurgicale

Durata medie a intervenției chirurgicale în grupul OPEN, a fost de 347 minute, față de 299 minute în grupul CTVA,  $p < 0,001$ .

### **3.18. Pierderile sangvine intraoperatorii**

Pacienții operați prin chirurgie clasică au avut o pierdere medie de sânge de 160,88 ml, în timp ce pacienții operați prin abord minim-invaziv au avut o cantitate a sângerărilor de până la 98,68 ml,  $p < 0,001$ .

### **3.19. Pierderile aeriene**

Analizând cele două loturi, 10% din grupul CTVA, față de 50% din grupul chirurgie deschisă au înregistrat pierderi aeriene în a doua zi postoperator, diferență semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ). Când vorbim despre pierderile din ziua 7, doar 2,4% din grupul CTVA mai prezentau pierderi aeriene, respectiv 11% în grupul OPEN, cu  $p < 0,01$ .

### **3.20. Durata drenajului pleural**

Durata menținerii drenajului pleural postoperator a fost semnificativ mai mică în grupul CTVA, cu o medie de 5,78 zile,  $p < 0,001$ .

### **3.21. Durata spitalizării**

Analizând durata spitalizării, pacienții operați prin abord clasic au avut o spitalizare medie de 27,7, iar pacienții din grupul CTVA au avut o medie a duratei de spitalizare de 12 zile ( $p < 0,001$ ).

### **3.22. Limfadenectomia mediastinală asociată rezecției pulmonare**

Limfadenectomia mediastinală completă (CMLND) s-a practicat în 93,13% dintre cazurile pacienților operați prin chirurgie clasică, respectiv în cazul a 89,68% dintre pacienții operați prin abord minim-invaziv, cu o valoare a  $p$ -ului de 0,496.

### **3.23. Complicațiile postoperatorii – clasificarea Clavien-Dindo**

Analiza statistică a intervalului liber de boală și a complicațiilor postoperatorii cuantificate prin clasificarea Clavien-Dindo, raportate pe cele două loturi – OPEN, respectiv CTVA, a arătat o prelungire a intervalului liber de boală pentru pacienții în stadii incipiente de cancer (stadiile I-II), corelat cu clasele de complicații Clavien-Dindo 1, 2 sau 3 ( $p < 0,01$ , respectiv  $p < 0,001$ ), însă acest avantaj nu se menține în cazul pacienților în clasa 4 de complicații, nefiind decelată o semnificație statistică ( $p = 0,13$ ).

### **3.24. Cheltuielile asociate tratamentului chirurgical în rândul pacienților cu NSCLC**

Media costurilor în RON a unei intervenții chirurgicale pentru cancer bronhopulmonar este de 16.200 RON. O analiză a cheltuielilor unei intervenții chirurgicale în funcție de tipul de abord, arată costuri imediate mai crescute pentru grupul CTVA, așa cum era de așteptat (14.111 RON pentru chirurgia deschisă, față de 18.781 RON pentru abordul minim-invaziv), fără a înregistra însă o diferență semnificativă statistic.

### **3.25. Supraviețuirea pacienților din studiu la 1 an, respectiv la 2 ani**

În studiul de față am obținut rezultate comparabile în materie de supraviețuire între cele două grupuri, CTVA, respectiv OPEN, fără o diferență semnificativă statistic. La un an, supraviețuirea depășește 58% în grupul CTVA, și ajunge aproape de 50 de procente în grupul OPEN. În ceea ce privește supraviețuirea generală la doi ani, aceasta este mai mică de 45%, grupul CTVA având un avantaj față de OPEN, fără o semnificație statistică.

### **3.26. Discuții**

Durata mai mică a intervenției chirurgicale poate fi explicată prin două aspecte: primul, de complexitatea unor anumite cazuri operate prin chirurgie clasică, dar în cursul realizării celor două loturi am încercat să evităm această situație, prin excluderea lor; al doilea aspect ce poate explica reducerea timpului operator are legătură cu mini-toracotomia și toracorafie care nu mai necesită timp îndelungat pentru realizarea lor, dar și disecția și ligatura, respectiv agrafarea structurilor cuprinse în hilul pulmonar, respectiv refacerea scizurilor sau planurilor intersegmentare.

Durata totală de spitalizare a fost de asemenea un rezultat în relație cu care, chirurgia toracică video-asistată a demonstrat un avantaj semnificativ.

Analiza pe doi ani a supraviețuirii fără boală și clasificării Clavien-Dindo în tratamentul cancerului bronhopulmonar de tip NSCLC, arată rezultate diferite pentru pacienții care beneficiază de un abord minim-invaziv, în comparație cu cei care sunt operați prin calea clasică de abord.

## **4. Utilizarea abordului minim-invaziv (CTVA) și cel clasic în tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar primitiv, care au avut în antecedente un alt cancer**

### **4.1. Introducere**

Cancerul bronhopulmonar se poate dezvolta ca un al doilea cancer ce poate să apară fie ca răspuns la tratamentul pentru boala din antecedentele bolnavului, fie secundar expunerii factorilor de risc cauzali. [21–28].

Trebuie făcută însă diferența clară între metastazele pulmonare de la un cancer în antecedente și dezvoltarea unui al doilea cancer primitiv – cancer bronhopulmonar. Determinările secundare pulmonare au o rată generală de apariție de 30% în rândul pacienților cu cancer. În funcție de originea metastazelor, cele mai frecvente surse primare sunt: cancerul de sân, cel colo-rectal și cel renal cu celulă clară, fiecare având particularități atât epidemiologice, cât și histopatologice[29]. În studiul lor publicat în anul 2021, *Riggio și colaboratorii* au constatat o incidență de peste 50% a metastazelor pulmonare de-a lungul vieții pacienților cu cancer de sân în stadii tumorale avansate[30,31].

Concentrarea acestui studiu pe pacienții cu un istoric oncologic pleacă de la premisa că acești pacienți pot prezenta scenarii clinice diferite, în termeni de îngrijire perioperatorie. Dintre obiectivele studiului, primul a fost de a caracteriza pacienții cu cancer bronhopulmonar ca a doua neoplazie, al doilea obiectiv fiind acela de a compara rezultatele pe termen scurt în ceea ce privește complicațiile perioperatorii și postoperatorii, durata spitalizării și supraviețuirea generală în rândul pacienților operați prin abord minim invaziv, respectiv clasic.

### **4.2. Materiale și metode**

Studiul a fost structurat ca o analiză retrospectivă, datele au fost colectate între anii 2018 și 2023. A fost realizată o analiză aprofundată a variabilelor cantitative și calitative precum vârstă, sex, mediul de proveniență, statutul de fumător, expunerea la noxe respiratorii, antecedentele oncologice asociate, comorbiditățile asociate transpuse în indicele de comorbiditate Charlson, pacienții fiind ulterior împărțiți în două loturi.

### 4.3. Rezultate

Din cei 84 de pacienți calificați pentru studiu, 55 au beneficiat de intervenție chirurgicală pentru cancer bronhopulmonar prin abord minim-invaziv, în timp ce la 29 dintre pacienți s-a utilizat abordul clasic. În ceea ce privește analiza pe grupe de vârstă, media de vârstă pentru pacienții din grupul CTVA a fost de 61,4 ani, ușor mai crescută față de media de vârstă a pacienților din grupul chirurgie clasică, de 58,3 ani. Proporția femeilor înrolate în studiu a fost mai mare în ambele grupuri în raport cu sexul masculin, cu 58,2% procente în grupul CTVA, respectiv 58,6% în grupul chirurgie clasică. O parte semnificativă din populația studiului, aproape jumătate, au fost fumători activi sau fost fumători. Media indicelui tabagic (pachete-an – o măsură a cantității de țigări fumate de-a lungul timpului) a fost de 31,5 în rândul pacienților din grupul CTVA și o valoare ușor mai mare pentru pacienții din grupul chirurgiei clasice (33,0 pachete-an), fără semnificație statistică.

În ceea ce privește localizarea tumorală (stânga-dreapta), plămânul drept a fost mai afectat (55,8% dintre toate cazurile), lobul superior stâng fiind însă locul de predilecție pentru dezvoltarea cancerului bronhopulmonar ca a doua localizare, atât în grupul CTVA (29,1%), cât și în grupul OPEN (27,6%), în dezacord cu tendința localizării cancerului bronhopulmonar în rândul populației generale, ce se dezvoltă cu precădere la nivelul lobului superior drept. 40% dintre pacienții din grupul chirurgiei minim-invazive au fost în stadiul III, față de 58,6% în rândul celor operați clasic. În ceea ce privește pierderile de sânge din timpul intervenției chirurgicale, în grupul chirurgie deschisă notăm o cantitate mai mare de sânge pierdut, cuantificată peste 200 ml, cu un procent de 37,9, în contrast cu doar 12,9% dintre pacienții din grupul CTVA. Durata medie a intervenției chirurgicale a fost mai mare în rândul pacienților operați prin chirurgie clasică (350 minute), în comparație cu cei din grupul CTVA (270 minute), diferență semnificativă statistic, cu  $p=0,046$ . Legat de o analiza a limfadenectomiei, în 72,4% dintre pacienții din grupul chirurgie clasică s-a realizat limfadenectomie mediastinală completă, față de doar 65,5% din grupul CTVA, diferență fără semnificație statistică.

Postoperator, grupul CTVA notează o valoare medie a drenajului pleural de 245,9 ml în 24 de ore, ceea ce a fost semnificativ mai mic în comparație cu grupul chirurgie clasică, de 301,4 ml, cu valoare a  $p$ -ului  $<0,001$ . Analiza complicațiilor postoperatorii indică o frecvență mai crescută a pierderilor aeriene în primele 24 de ore în grupul chirurgie deschisă (48,3%), în comparație cu grupul CTVA (12,7%, cu valoarea a  $p < 0,001$ ).

#### **4.4. Discuții**

Abordul minim-invaziv este asociat cu o durată mai mică a intervenției chirurgicale, o spitalizare mai redusă, mai puține complicații, costuri mai mici pe termen lung, fără a influența rezultatele oncologice, fiind susținută astfel non-inferioritatea acestui tip de abord în raport cu chirurgia clasică.

#### **4.5. Concluzii**

Acest studiu demonstrează lipsa unei diferențe semnificative pe termen lung în ceea ce privește calea de abord utilizată în intervenția chirurgicală a pacienților cu cancer bronhopulmonar apărut la bolnavi cu istoric oncologic.

## **5. Tratamentul chirurgical prin abord minim-invaziv al cancerului bronhopulmonar primitiv – primar și secundar – rezultate chirurgicale și discrepanța costurilor**

### **5.1. Introducere**

Coroborând rezultatele primelor două studii din prezenta teză, scopul acestui studiu este acela de a compara rezultatele și costurile dintre pacienții cu cancer bronhopulmonar primitiv primar („*primary lung cancer - PLC*”), respectiv cei cu cancer bronhopulmonar primitiv secundar („*second primary lung cancer – SPLC*”) operați prin abord minim-invaziv[27,28,32–44]. Întrucât este cunoscut faptul că prognosticul pacienților cu cancer bronhopulmonar este relativ nefavorabil, cu o supraviețuire medie la 5 ani de aproximativ 20%, dependentă bineînțeles de stadiul bolii, iar utilizarea abordului minim-invaziv poate influența evoluția pacienților pe termen mediu sau lung, am emis ipoteza obținerii unor rezultate diferite în ceea ce privește tratamentul chirurgical prin abord minim invaziv al pacienților cu cancer bronhopulmonar apărut ca prima sau a doua neoplazie.

### **5.2. Materiale și metode**

Studiul a fost structurat ca o analiză, criteriile de includere: pacienți peste 18 ani, cu cancer bronhopulmonar primitiv demonstrat histopatologic și imunohistochimic, care au beneficiat de tratament chirurgical prin abord minim-invaziv (CTVA). Criteriile de excludere au cuprins pacienții cu documente medicale incomplete și cei care nu și-au oferit consimțământul, așa cum reiese din registrele medicale. După îndeplinirea criteriilor de selecție, întregul grup a fost împărțit în două loturi: pacienții cu cancer bronhopulmonar primitiv primar (PLC), respectiv pacienții cu cancer bronhopulmonar primitiv secundar (SPLC).

### **5.3. Rezultate**

Dintr-un total de 124 de pacienți eligibili pentru a fi incluși în studiu, cele două loturi, PLC și SPLC au conținut un număr egal de pacienți, operați prin chirurgie toracică video-asistată și anume 62. Media de vârstă a pacienților cu cancer pulmonar primar a fost de 62,1 ani, față de 63,7 ani, media celor din grupul cu cancer pulmonar primitiv secundar. Aproximativ jumătate dintre pacienții din cele două loturi au fost expuși fumului de țigară, Indicele Charlson a avut o valoare mai mare de 3 în 62,9% dintre pacienții din lotul PLC, față de 80,6% dintre pacienții din lotul SPLC, având o valoare a *p*-ului de 0,028.



Dacă analizăm parametrii legați de intervenția chirurgicală, pierderea de sânge intraoperatorie este semnificativ mai mare în grupul SPLC, durata intervenției chirurgicale este semnificativ mai mare în grupul SPLC cu o valoare medie de 300 minute. Durata spitalizării a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților din grupul SPLC, mai precis 6,1 zile, față de 4,2 zile în perioada postoperatorie. Valoarea totală a cheltuielilor a fost semnificativ mai mare la pacienții din lotul SPLC.

#### **5.4. Discuții**

Rezultatele prezentului studiu susțin avantajele abordului minim-invaziv în tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar, dar înclină balanța în privința beneficiilor pentru pacienții ce dezvoltă un cancer bronhopulmonar primitiv, față de cei care întâlnesc o astfel de patologie în cursul evoluției lor ca pacienți cu istoric oncologic.

#### **5.5. Concluzii**

În concluzie, acest studiu susține rezultatele favorabile ale abordului minim-invaziv comparabile între cele două populații de pacienți, cei cu cancer bronhopulmonar primitiv primar, respectiv cancer bronhopulmonar primitiv secundar, cu timpi operatori, durată a spitalizării și costuri mai mare pentru pacienții din grupul SPLC, respectiv rate ale supraviețuirii favorabile pentru cei din grupul PLC. Aceste constatări pot avea impact major în managementul pacienților cu cancer bronhopulmonar. Studii ulterioare pe loturi mai largi de pacienți sunt necesare pentru a confirma aceste rezultate și a analiza factorii ce contribuie la diferența majoră de costuri dintre cele două grupuri.

## 6. Concluziile tezei

1. Bărbații sunt mai predispuși la apariția cancerului bronhopulmonar, mai ales cu creșterea în vârstă.
2. Abordul minim-invaziv oferă pacienților vârstnici posibilitatea de a beneficia de tratament chirurgical de rezecție pulmonară, prin perspectiva complicațiilor mai reduse pe care acesta le asociază.
3. Majoritatea pacienților care dezvoltă un cancer bronhopulmonar, au comorbidități asociate, abordul minim-invaziv reducând transpunerea acestora în complicații postoperatorii.
4. Majoritatea fumătorilor care au dezvoltat cancer bronhopulmonar asociază o disfuncție ventilatorie.
5. Majoritatea pacienților operați prin abord minim-invaziv au beneficiat de abord uniportal.
6. Cele mai multe intervenții chirurgicale realizate prin CTVA au fost lobectomiile.
7. Lobectomia superioară dreaptă a fost cea mai frecventă rezecție practică în ambele grupuri, CTVA, respectiv OPEN.
8. Abordul minim-invaziv utilizat în intervențiile chirurgicale pentru cancerul bronhopulmonar asociază o sângerare scăzută intraoperatorie.
9. Pierderile aeriene precoce sunt mult mai reduse în lotul pacienților operați prin chirurgie toracică video-asistată.
10. Tuburile de dren sunt suprimate mai devreme în cazul pacienților ce beneficiază de abord minim-invaziv.
11. Durata spitalizării este semnificativ mai redusă în rândul pacienților operați prin CTVA.
12. Pacienții din lotul CTVA au prezentat un număr mai redus de complicații postoperatorii.
13. Costurile imediate ale intervenției chirurgicale prin abord minim-invaziv sunt mai mari decât cele ale intervențiilor realizate prin abord clasic.
14. Cancerul bronhopulmonar poate apărea ca a doua neoplazie în rândul pacienților oncologici.
15. Un număr mai mare de femei au dezvoltat cancer bronhopulmonar ca a doua neoplazie.
16. Durata intervenției chirurgicale în lotul pacienților cu cancer bronhopulmonar primitiv dezvoltat la pacienții cu istoric neoplazic, operați prin CTVA este semnificativ mai mică, decât în lotul OPEN.

17. Cantitatea drenajului pleural din lotul CTVA este mai mic față de cel calculat la pacienții din lotul OPEN, când analizăm situația pacienților cu cancer bronhopulmonar dezvoltat ca a doua neoplazie.
18. Spitalizarea pacienților din grupul CTVA este considerabil mai redusă, raportat la pacienții cu a doua neoplazie operați prin abord clasic.
19. Pacienții cu a doua neoplazie cancer bronhopulmonar operați prin chirurgie clasică au asociat o rata mai mare a complicațiilor postoperatorii.
20. Din analiza pacienților cu cancer bronhopulmonar primitiv dezvoltat ca prima, respectiv a doua neoplazie, operați prin abord minim-invaziv, se constată că cei din grupul SPLC au o rată mai mare a comorbidităților asociate.
21. Pacienții din grupul SPLC au pierderi de sânge intraoperatorii mai mari, față de cei din grupul PLC.
22. Durata intervenției chirurgicale este semnificativ mai mare în grupul pacienților SPLC, peste 300 de minute, față de pacienții din grupul PLC, ce au înregistrat o valoare medie de 260 minute.
23. Durata spitalizării este semnificativ mai mică în lotul PLC, față de lotul SPLC.
24. Cheltuielile sunt de asemenea mai mari în rândul pacienților din lotul SPLC, față de celălalt lot.
25. Pacienții din lotul PLC au avut o rată mai mică a recidivei bolii, față de cei din lotul SPLC.
26. Supraviețuirea la doi ani a fost semnificativ mai bună pentru pacienții din grupul PLC, în comparație cu cei din grupul SPLC.

## 7. Contribuții personale

În lucrarea de față am analizat cazurile cu cancer bronhopulmonar operați în clinica de Chirurgie Toracică a Institutului Oncologic București , comparând cele două loturi create – pacienții operați prin abord minim-invaziv, respectiv cei operați prin abord clasic. Așa cum reiese din capitolul 3, am realizat o analiză minuțioasă a variabilelor cu impact asupra evoluției pacienților, constatând în subcapitolele 3.17 – 3.26 multiplele avantaje ale abordului minim-invaziv în raport cu chirurgia clasică, susținând datele din literatura de specialitate.

Prin analiza celor două tipuri de abord, am reușit să stabilesc ca fiind normală o standardizare a tratamentului chirurgical în rândul pacienților cu cancer bronhopulmonar în stadiile I-II, în sensul utilizării abordului minim-invaziv, cu toate beneficiile pe care acest tip de abord le aduce cu sine. Subcapitolele ce conțin rezultatele primului studiului, subliniază avantajele abordului prin chirurgie toracică video-asistată, în fața abordului prin toracotomie, astfel prin acest studiu pot susține contribuția mea la alinierea modului de a practica chirurgia toracică în România, la standardele internaționale, prin promovarea chirurgiei toracice video-asistate.

Din analiza costurilor legate de tipul de abord prin care se realizează intervenția chirurgicală de rezecție a cancerului bronhopulmonar, chiar dacă datele obținute demonstrează o cheltuială imediată mai ridicată pentru abordul minim-invaziv, analiza tuturor variabilelor susțin costuri mai reduse pe termen mediu și lung.

Data fiind apartenența Secției de Chirurgie Toracică la Institutul Oncologic București, parte din cazuistică are particularități importante, cea care mi-a atras atenția a fost istoricul de neoplazie în rândul unora dintre pacienții cu cancer bronhopulmonar. Pe această cale am pus bazele unei analize statistice în rândul pacienților cu cancer bronhopulmonar apărut ca a doua neoplazie, rezultatele fiind în concordanță cu literatura de specialitate, susținând astfel practicarea abordului minim-invaziv în rândul acestor pacienți, în centre cu experiență în chirurgie oncologică și expertiză în domeniul chirurgiei minim-invazive.

## 8. Bibliografie

- [1] Sihoe ADL. Are There Contraindications for Uniportal Video-Assisted Thoracic Surgery? *Thorac. Surg. Clin.* [Internet]. 2017;27(4):373–380. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.06.005>
- [2] Cordoş I, Ulmeanu R. [Diagnosis thoracoscopy - is it accessible to the pulmonologist?]. *Pneumologia* [Internet]. 2000;49(4):296–298. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374392>
- [3] Gonzalez-Rivas D. VATS lobectomy: surgical evolution from conventional VATS to uniportal approach. *ScientificWorldJournal.* [Internet]. 2012;2012:780842. Available from: <http://dx.doi.org/10.1100/2012/780842>
- [4] Vannucci F, Gonzalez-Rivas D. Is VATS lobectomy standard of care for operable non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* [Internet]. 2016;100:114–119. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.08.004>
- [5] Grogan EL, Jones DR. VATS lobectomy is better than open thoracotomy: what is the evidence for short-term outcomes? *Thorac. Surg. Clin.* [Internet]. 2008;18(3):249–258. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2008.04.007>
- [6] Diaz-Gutierrez I, Menier CA, Savoie-White FH, Doyle JE, Wang Q, Andrade RS, et al. Uniportal vs. multiportal thoroscopic segmentectomy: a north American study. *J. Thorac. Dis.* [Internet]. 2023;15(2):335–347. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-22-780>
- [7] Zhao R, Shi Z, Cheng S. Uniport video assisted thoroscopic surgery (U-VATS) exhibits increased feasibility, non-inferior tolerance, and equal efficiency compared with multiport VATS and open thoracotomy in the elderly non-small cell lung cancer patients at ea. *Medicine (Baltimore).* [Internet]. 2019;98(28):e16137. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016137>
- [8] Nachira D, Bertoglio P, Ismail M, Napolitano AG, Calabrese G, Kuzmych K, et al. Are the Efficacy and Safety of Chest Tubes in Uniportal Video-Assisted Thoracic Surgery Related to the Level of Intercostal Space Insertion or to the Drain Type? A Prospective Multicenter Study. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2024;13(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13020430>

- [9] Gonzalez-Rivas D, Sihoe ADL. Important Technical Details During Uniportal Video-Assisted Thoracoscopic Major Resections. *Thorac. Surg. Clin.* [Internet]. 2017;27(4):357–372. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.06.004>
- [10] Godfrey CM, Marmor HN, Lambright ES, Grogan EL. Minimally Invasive and Sublobar Resections for Lung Cancer. *Surg. Clin. North Am.* [Internet]. 2022;102(3):483–492. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2022.01.006>
- [11] Carvalheiro C, Gallego-Poveda J, Gonzalez-Rivas D, Cruz J. Uniportal VATS Lobectomy: Subxiphoid Approach. *Rev. Port. Cir. Cardiorac. Vasc.* [Internet]. 2017;24(3–4):141. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29701373>
- [12] Nasir BS, Bryant AS, Minnich DJ, Wei B, Cerfolio RJ. Performing robotic lobectomy and segmentectomy: cost, profitability, and outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* [Internet]. 2014;98(1):203–8; discussion 208-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.02.051>
- [13] Pan H, Zou N, Tian Y, Zhu H, Zhang J, Jin W, et al. Short-term outcomes of robot-assisted versus video-assisted thoracoscopic surgery for non-small cell lung cancer patients with neoadjuvant immunochemotherapy: a single-center retrospective study. *Front. Immunol.* [Internet]. 2023;14:1228451. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1228451>
- [14] Ng T, Ryder BA, Machan JT, Cioffi WG. Decreasing the incidence of prolonged air leak after right upper lobectomy with the anterior fissureless technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* [Internet]. 2009;139(4):1007–1011. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.023>
- [15] Caronia FP, Arrigo E, Fiorelli A. Uniportal video-assisted lobectomy through a posterior approach. *J. Thorac. Dis.* [Internet]. 2017;9(10):4057–4063. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.09.87>
- [16] Jaradeh M, Curran B, Poulidakis K, Rodrigues A, Jeske W, Abdelsattar ZM, et al. Inflammatory cytokines in robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery. *J. Thorac. Dis.* [Internet]. 2022;14(6):2000–2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-21-1820>
- [17] Laurent P-A, Martin E, Thariat J, Doyen J. Radiotherapy for primary tumor in lung cancer with synchronous metastases: Overview from the past and proposal for the

- future. *Cancer Radiother.* [Internet]. 2020;24(6–7):554–558. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2020.06.014>
- [18] Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, di Francesco F, Solaini L, Poddie DB. Video-assisted thoracic surgery (VATS) of the lung: analysis of intraoperative and postoperative complications over 15 years and review of the literature. *Surg. Endosc.* [Internet]. 2007;22(2):298–310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-007-9586-0>
- [19] Liu Z, Qiu T, Pei L, Zhang Y, Xu L, Cui Y, et al. Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Anesth. Analg.* [Internet]. 2020;131(3):840–849. Available from: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000004342>
- [20] Porrello C, Scerrino G, Vaglica A, Palazzolo M, Gagliardo CM, Giangregorio F, et al. Postoperative complications, pain and quality of life after thoracoscopic or thoracotomic lobectomy for lung cancer. *G. Chir.* [Internet]. 2019;40(2):115–119. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31131810>
- [21] Jiang L, He J, Shi X, Shen J, Liang W, Yang C, et al. Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancers: systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* [Internet]. 2015;87(3):303–310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.12.013>
- [22] Romaszko AM, Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review. *Adv. Clin. Exp. Med.* [Internet]. 2018;27(5):725–730. Available from: <http://dx.doi.org/10.17219/acem/68631>
- [23] Vidarsdottir H, Tran L, Nodin B, Jirström K, Planck M, Jönsson P, et al. Immunohistochemical profiles in primary lung cancers and epithelial pulmonary metastases. *Hum. Pathol.* [Internet]. 2018;84:221–230. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2018.10.009>
- [24] Li M, Li H, Hong G, Tang Z, Liu G, Lin X, et al. Identifying primary site of lung-limited Cancer of unknown primary based on relative gene expression orderings. *BMC Cancer* [Internet]. 2019;19(1):67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5274-4>
- [25] Uzunoglu S, Erdogan B, Kodaz H, Cinkaya A, Turkmen E, Hacibekiroglu I, et al.

- Unknown primary adenocarcinomas: a single-center experience. *Bosn. J. basic Med. Sci.* [Internet]. 2016;16(4):292–297. Available from: <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2016.1495>
- [26] Nakadate A, Nakadate M, Sato Y, Nakagawa T, Yoshida K, Suzuki Y, et al. Predictors of primary lung cancer in a solitary pulmonary lesion after a previous malignancy. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* [Internet]. 2017;65(12):698–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11748-017-0825-6>
- [27] Hirano T, Gong Y, Yoshida K, Kato Y, Yashima K, Maeda M, et al. Usefulness of TA02 (napsin A) to distinguish primary lung adenocarcinoma from metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* [Internet]. 2003;41(2):155–162. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0169-5002\(03\)00194-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0169-5002(03)00194-6)
- [28] Takeshita J, Masago K, Kato R, Otsuka K, Okuda C, Hata A, et al. A new strategy for metachronous primary lung cancer: stereotactic body radiation therapy with concurrent chemotherapy. *Anticancer Res.* [Internet]. 2015;35(5):3103–3107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964602>
- [29] Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* [Internet]. 2005;436(7050):518–524. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature03799>
- [30] Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;124(1):13–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-01161-4>
- [31] Motas N, Davidescu MD, Tanase BC, Rus O, Burlacu AI, Alexe V, et al. Oncologic Outcome after Pulmonary Metastasectomy as Part of Multidisciplinary Treatment in a Tertiary Oncological Center. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2023;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13010165>
- [32] Thakur MK, Ruterbusch JJ, Schwartz AG, Gadgeel SM, Beebe-Dimmer JL, Wozniak AJ. Risk of Second Lung Cancer in Patients with Previously Treated Lung Cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data. *J. Thorac. Oncol.* [Internet]. 2017;13(1):46–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.1964>
- [33] Tanase BC, Burlacu AI, Nistor CE, Horvat T, Oancea C, Marc M, et al. Differential Outcomes of VATS and Open Surgery in Lung Cancer Patients with Antecedent



- Oncological Diagnoses. *J. Pers. Med.* [Internet]. 2023;13(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm13101498>
- [34] Tanase BC, Burlacu AI, Nistor CE, Horvat T, Oancea C, Marc M, et al. A Retrospective Analysis Comparing VATS Cost Discrepancies and Outcomes in Primary Lung Cancer vs. Second Primary Lung Cancer Patients. *Healthc.* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2023;11(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare11121745>
- [35] Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* [Internet]. 2006;15(11):2020–2026. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0414>
- [36] Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* [Internet]. 2006;15(8):1545–1549. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0895>
- [37] Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2014;86(1):78–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.020>
- [38] Chen L, Yang Z, Cui R, Liu L. Feasibility and safety of secondary video-assisted thoracoscopic surgery for ipsilateral lung cancer after prior pulmonary resection. *Thorac. cancer* [Internet]. 2022;14(3):298–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.14755>
- [39] Hayashi K, Yamamoto N, Karube M, Nakajima M, Tsuji H, Ogawa K, et al. Feasibility of carbon-ion radiotherapy for re-irradiation of locoregionally recurrent, metastatic, or secondary lung tumors. *Cancer Sci.* [Internet]. 2018;109(5):1562–1569. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cas.13555>
- [40] Fisher A, Kim S, Farhat D, Belzer K, Milczuk M, French C, et al. Risk Factors Associated with a Second Primary Lung Cancer in Patients with an Initial Primary Lung Cancer. *Clin. Lung Cancer* [Internet]. 2021;22(6):e842–e850. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2021.04.004>
- [41] Han C, Wu Y, Kang K, Wang Z, Liu Z, Zhang F. Long-term radiation therapy-related risk of second primary malignancies in patients with lung cancer. *J. Thorac. Dis.* [Internet]. 2021;13(10):5863–5874. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd->

- [42] Akhtar J, Bhargava R, Shameem M, Singh SK, Baneen U, Khan NA, et al. Second Primary Lung Cancer with Glottic Laryngeal Cancer as Index Tumor - A Case Report. *Case Rep. Oncol.* [Internet]. 2010;3(1):35–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000279320>
- [43] Abid W, Seguin-Givelet A, Brian E, Grigoriu M, Girard P, Girard N, et al. Second pulmonary resection for a second primary lung cancer: analysis of morbidity and survival. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* [Internet]. 2021;59(6):1287–1294. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezaa438>
- [44] Muranishi Y, Sonobe M, Hamaji M, Kawaguchi A, Hijiya K, Motoyama H, et al. Surgery for metachronous second primary lung cancer versus surgery for primary lung cancer: a propensity score-matched comparison of postoperative complications and survival outcomes. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* [Internet]. 2018;26(4):631–637. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivx389>