La chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale: Une évaluation clinique et oncologique à court terme

Mémoire

Étienne Bourdages-Pageau

Maîtrise en épidémiologie - épidémiologie clinique - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Étienne Bourdages-Pageau, 2019

La chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale

Une évaluation clinique et oncologique à court terme

Mémoire

Étienne Bourdages-Pageau

Sous la direction de :

Dr Yves Lacasse, directeur de recherche

Dre Paula A. Ugalde, codirectrice de recherche

Résumé

Introduction

Lors des 30 dernières années, le traitement chirurgical du cancer du poumon non à petites cellules de stade précoce a grandement évolué. Anciennement par thoracotomie, l'approche chirurgicale désormais préconisée consiste en la chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée (CTVA-M). Plus récemment, une technique moins invasive a fait son apparition : la chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale (CTVA-U). À l'heure actuelle, il est encore débattu si cette nouvelle technique pouvait s'avérer risquée au niveau clinique ou oncologique. L'objectif des deux études présentées dans ce mémoire cherche à déterminer si la CTVA-U est faisable et sécuritaire sur le plan clinique et oncologique comparée à la CTVA-M.

Méthode

Deux études rétrospectives ont été réalisées en comparant des groupes de patients consécutifs opérés par CTVA-U ou CTVA-M. La première étude présente une évaluation clinique de la CTVA-U et la seconde étude son évaluation de la qualité des résections. Les patients inclus dans ces deux études ont subi une lobectomie pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II. Un seul chirurgien a réalisé les résections par CTVA-U présentées dans ces deux études. Dans chaque étude, une analyse appariée avec un score de propension a été réalisée.

Résultats

Dans la première étude, les résultats obtenus ont montré que la CTVA-U, en comparaison avec la CTVA-M, était associée à une diminution des saignements, de la durée de drainage thoracique et d'hospitalisation lorsque pratiquée par un chirurgien d'expérience. Dans la seconde étude, les résultats obtenus ont montré que la CTVA-M n'était pas associée à une qualité oncologique de résection supérieure à celle de la CTVA-U.

Conclusion

Dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules de stade précoce, la CTVA-U est sécuritaire et efficace sur le plan clinique. La CTVA-M n'est pas associée à une qualité supérieure de résections pulmonaires.

Abstract

Introduction

Over the last 30 years, the surgical treatment of early stage non small cell lung cancer has evolved rapidly. Previously performed by thoracotomy, lung resections are now usually performed by video-assisted thoracoscopic surgery (M-VATS). Recently, a new surgical approach has been used: uniportal video-assisted thoracoscopic surgery (U-VATS). Theoretical benefits of U-VATS consist of lessen pain and shortened post-operative recovery. However, some authors argue that U-VATS could be associated with greater risk of complications or lessen completeness of resection. The aim of both studies presented in this research was to evaluate if U-VATS is safe and feasible.

Method

Two retrospective studies were conducted comparing consecutive patients who had surgery by either U-VATS or M-VATS. Clinical outcomes were evaluated in the first study and oncological outcomes were evaluated in the second study. Patients included in both studies had a lobectomy for early stage non small cell lung cancer. All U-VATS lobectomies were performed by a single surgeon. In both studies, a propensity matched analysis was also conducted.

Results

In the first study, compared to M-VATS, U-VATS was associated in the matched analysis with decreased intraoperative blood loss, duration of chest tube drainage and length of hospital stay. In the second study, M-VATS was not associated after matching with superior completeness of resection compared to U-VATS.

Conclusion

U-VATS is safe and feasible for the treatment of early stage non small cell lung cancer. M-VATS is not superior to U-VATS in accomplishing complete oncologic resection thoracoscopically.

Table des matières

Résumé ii
Abstract iv
Liste des tableaux ix
Liste des figures x
Remerciements xi
Avant-propos xii
Introduction 1
Chapitre 1 : À propos du cancer du poumon 3
1.1 Épidémiologie du cancer du poumon 3
1.2 Histologie des différents cancers du poumon 5
1.2.1 Cancer du poumon à petites cellules 6
1.2.2 Cancer du poumon non à petites cellules 7
1.2.3 Carcinome épidermoïde 7
1.2.4 Adénocarcinome 8
1.2.5 Changement au fil du temps dans l'incidence des cancers du poumon non à petites cellules 11
1.3 Stades associés aux cancers du poumon non à petites cellules 12
1.3.1 Descriptif de la tumeur principale 12
1.3.2 Descriptif du statut ganglionnaire 14
1.3.3 Descriptif du statut métastatique 14
1.3.4 Stade global du cancer pulmonaire 15
1.4 Évaluation clinique du cancer du poumon 16
1.4.1 Symptomatologie 17
1.4.2 Imagerie 18
1.4.3 Biopsies pour confirmer le diagnostic de cancer 20
1.4.4 Évaluation du stade du cancer 23
1.4.5 Évaluation de la fonction respiratoire 25
Chapitre 2 : Le cancer du poumon et son traitement chirurgical 28
2.1 Différentes approches en chirurgie thoracique 28
2.1.1 Thoracotomie 28
2.1.2 Début de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée 29
2.1.3 Issues cliniques : thoracoscopie versus thoracotomie 32
2.1.4 Issues oncologiques : thoracoscopie versus thoracotomie 33
2.1.5 Thoracoscopie uniportale 35
2.2 Qualité d'une résection 41

2.2.1 Type de chirurgie 41
2.2.2 Marge de la résection 41
2.2.3 Technique pour effectuer la lymphadénectomie 42
2.2.4 Étendue de la lymphadénectomie 44
2.2.5 Ganglion médiastinal le plus haut 46
2.2.6 Extension extracapsulaire des ganglions lymphatiques 47
2.2.7 Cytologie maligne du liquide pleural ou péricardique 48
2.2.8 Cytologie maligne au lavage pleural 48
2.3 Définition officielle de la qualité d'une résection pulmonaire 50
2.3.1 Définition 50
2.3.2 Valeur pronostique de la qualité d'une résection pulmonaire 54
2.4 Conclusion du chapitre 2 55
Chapitre 3 : Évaluation clinique 57
3.1 Hypothèse 57
3.2 Objectif et méthodologie 57
3.2.1 Objectif pour l'évaluation clinique 57
3.2.2 Méthodologie pour l'évaluation clinique 57
Chapitre 4 : Présentation de nos résultats cliniques 59
4.1 Résumé de l'article 59
4.2 Article original 60
4.2.1 Abstract 64
4.2.2 Introduction 65
4.2.3 Patients and Methods 65
4.2.4 Results 68
4.2.5 Discussion 69
4.2.6 Figure 72
4.2.7 Tables 73
Chapitre 5 : Évaluation de la qualité oncologique 81
5.1 Hypothèse 81
5.2 Objectif et méthodologie 81
5.2.1 Objectif pour l'évaluation de la qualité oncologique 81
5.2.2 Méthodologie pour l'évaluation oncologique 81
Chapitre 6 : Présentation de nos résultats oncologiques 83
6.1 Résumé de l'article 83
6.2 Article original 84
6.2.1 Abstract 86

6.2.2 Introduction 87
6.2.3 Patients and methods 87
6.2.4 Results 90
6.2.5 Comment 92
6.2.6 Figure 94
6.2.7 Tables 95
Conclusion 101
Bibliographie 102

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définitions reliées à chaque stade de la tumeur principale dans la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase.....13
Tableau 2 : Définitions reliées à chaque stade ganglionnaire dans la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase. 14
Tableau 3 : Définitions reliées à chaque stade métastatique dans la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase. 14
Tableau 4 : Intervalle de fréquences de signes ou symptômes du cancer du poumon. .17
Tableau 5 : Stations médiastinales à évaluer afin de réaliser une dissection ganglionnaire lobe spécifique en fonction de la localisation de la tumeur. 51

Liste des figures

Figure 1 : Classification des différentes histologies de tumeurs pulmonaires.....6
Figure 2 : Histologie des cancers pulmonaires selon le statut tabagique. 9
Figure 3 : Stade global selon chaque descriptif de la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase. 15
Figure 4 : Survie selon le stade pathologique dans la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase. 16
Figure 5 : Algorithme d'investigation d'un patient avec un nodule pulmonaire de 8 à 30 millimètres à la tomodensitométrie. 21
Figure 6 : Algorithme décisionnel pour évaluer la condition cardiorespiratoire d'un patient nécessitant une résection anatomique majeure.....27
Figure 7: Chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée (VATS) en comparaison avec la thoracotomie (Open thoracotomy). 30
Figure 8: Évolution de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée traditionnelle jusqu'à la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale. 36
Figure 9 : Algorithme déterminant la qualité d'une résection pulmonaire pour un cancer du poumon. 53
Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale selon la qualité de la résection pulmonaire. 55

Remerciements

Cette maîtrise, tout comme ce mémoire qui en découle, n'aurait pu être finalisée sans l'aide d'une multitude de personnes. La liste des personnes que j'aimerais remercier ne peut être énumérée de façon exhaustive, car elle serait trop longue. Je tiens tout de même à remercier spécifiquement certaines d'entre elles dans cette section.

Premièrement, j'aimerais remercier mes parents, Michel et Josée, pour leur soutien inconditionnel tout au long de mes études universitaires. Merci de m'avoir introduit à l'importance de la recherche scientifique dans notre société. Merci de m'avoir ensuite constamment encouragé à entreprendre des études supérieures.

Deuxièmement, j'aimerais remercier mes deux directeurs de recherche qui m'ont supervisé attentivement durant cette maîtrise. Dre Paula A. Ugalde, merci de m'avoir accueilli dans votre équipe au début de l'année 2017 et de m'avoir impliqué activement dès mon arrivée. Merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions incessantes. Merci de m'avoir partagé votre passion pour la chirurgie thoracique notamment en m'offrant la chance d'assister à plusieurs congrès d'envergure. Dre Yves Lacasse, merci de m'avoir enseigné les bases fondamentales en épidémiologie et en méthodologie de recherche. Merci de vous être constamment soucier que je m'assurais d'avancer ma maîtrise et mon mémoire.

Finalement, j'aimerais remercier les différents « fellows » en chirurgie thoracique pour leur aide dans la collecte de données et pour avoir répondu à toutes mes questions. Un merci spécial au Dr Arthur Vieira qui m'a particulièrement aidé. Je veux aussi dire merci à tous les membres du Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) pour le support logistique qui m'a été offert. De plus, je remercie le programme de bourses de la direction de la recherche universitaire ainsi que la Fondation de l'IUCPQ pour leur support financier.

Avant-propos

Lors de mes études de maîtrise en épidémiologie clinique, j'ai eu la chance de participer de près ou de loin à plusieurs projets de recherche. Ce mémoire présente deux projets que j'ai menés en tant qu'auteur principal. J'ai participé activement à toutes les étapes de ces deux projets, c'est-à-dire à la rédaction d'un protocole, à sa soumission au comité scientifique et au comité d'éthique, à la collecte des données, à leur analyse statistique et à la rédaction des manuscrits. Ces deux projets ont pu être finalisés grâce à la supervision étroite de mon directeur de recherche Dr Yves Lacasse et de ma codirectrice de recherche Dre Paula A. Ugalde.

Le premier projet s'intitule « Outcomes of Uniportal vs Multiportal Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy ». En conformité avec l'ordre déterminé antérieurement, les auteurs ayant contribué à ce projet sont : Etienne Bourdages-Pageau, Authur Vieira, Yves Lacasse and Paula Ugalde Figueroa. Ce projet a été présenté par Dre Paula A. Ugalde le 13 octobre 2018 au *AATS International Thoracic Surgical Oncology Summit* qui s'est tenu dans la ville de New York. Cette présentation était de type « podium » soit une courte présentation orale de 7 minutes. Le manuscrit de ce projet a été soumis et accepté afin d'être publiée dans *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. L'article est présentement sous presse et il a été publié en ligne le 28 mai 2019.

Le second projet s'intitule « Lung cancer completeness of resection in thoracoscopic lobectomy: uniportal versus multiportal ». L'ordre des auteurs ayant contribué à ce projet est le suivant : Etienne Bourdages-Pageau, Raquel Sâmia Gonzaga Alves, Arthur Vieira, Charles-Antoine Paradis-Garneau, Yves Lacasse et Paula A. Ugalde. J'ai présenté ce projet le 24 septembre 2018 à la 19^{e} *World Conference on Lung Cancer* de l'*Internationnal Association for the Study of Lung Cancer*. Ce congrès s'est déroulé dans la ville de Toronto. Par la suite, le titre de ce projet a changé entre cette présentation et le dépôt de ce mémoire. Au moment de la présentation, celui-ci était « Lung cancer completeness of resection in uniportal versus multiportal video-assisted thoracoscopic surgery ».

Introduction

Depuis plusieurs années, des efforts considérables ont été déployés pour réduire la mortalité liée au cancer du poumon au Canada. Notamment, en matière de prévention, des programmes gouvernementaux à l'échelle nationale ont été mis en place pour réduire le tabagisme au sein de la population. Ces efforts ont porté fruit et la proportion de fumeurs est en diminution depuis plusieurs décennies. Conséquemment, le taux d'incidence du cancer du poumon a cessé d'augmenter autant chez les hommes que les femmes. Néanmoins, le cancer du poumon demeure le cancer ayant la plus grande incidence et le cancer responsable du plus grand nombre de décès annuellement au Canada (1).

Sur le plan médical, la survie associée aux cancers pulmonaires avancés continue d'être très courte. Pour parvenir à réduire la mortalité liée au cancer du poumon, il est impératif de détecter les cancers du poumon le plus précocement possible. Entre autres, les programmes de dépistages du cancer du poumon chez des patients à risque ont montré certains avantages. Le dépistage du cancer du poumon est maintenant recommandé depuis 2016 par le *Canadian Task Force on Preventive Health Care* chez les patients particulièrement à risque (2). Il est donc nécessaire de s'attendre à une hausse de la détection de cancers de stade précoce secondairement à la mise en place graduelle du dépistage du cancer du poumon.

Le traitement du cancer du poumon de stade précoce a peu évolué depuis les dernières décennies. Il repose toujours sur la résection chirurgicale. L'approche chirurgicale s'est toutefois grandement transformée au cours des 20 dernières années. Elle est de moins en moins invasive afin de favoriser la récupération rapide des patients. Récemment, une nouvelle technique chirurgicale encore moins invasive que la technique de résection pulmonaire standard a fait son apparition. Il s'agit de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale. Cette technique pourrait potentiellement accélérer la récupération des patients. Depuis 2014, cette technique est pratiquée à l'*Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec*. Ce mémoire présente la première évaluation officielle des résultats à court terme associés à la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale en comparaison avec la technique chirurgicale habituelle.

En premier lieu, ce mémoire offre une mise en contexte à propos des notions actuelles relatives au cancer du poumon ainsi qu'une description de l'évaluation clinique typique d'un nodule pulmonaire avec suspicion de cancer du poumon. Cette partie est complétée par une présentation des étapes de prise en charge du patient pour établir le diagnostic et le stade du cancer.

En second lieu, ce mémoire comporte une revue de littérature assez étendue de l'évolution des techniques utilisées en chirurgie thoracique jusqu'à celles de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale est livrée. Les critères oncologiques de qualité d'une résection d'un cancer pulmonaire y sont notamment décrits.

La dernière partie du mémoire porte sur l'évaluation des résultats à court terme de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale. Cette évaluation se termine par la présentation de deux articles où les résultats des issues cliniques et de la qualité des résections sont exposés.

Chapitre 1 : À propos du cancer du poumon

1.1 Épidémiologie du cancer du poumon

Selon la Société canadienne du cancer, en 2017, environ un décès sur quatre a été causé par le cancer, ce qui représente 80 800 décès (1). Le cancer du poumon est responsable de 26% de ces décès (1). La mortalité reliée au cancer du poumon est donc supérieure aux cancers colorectaux, aux cancers du sein et aux cancers du pancréas réunis (1). Au Canada, pour 2017, le taux de mortalité par cancer du poumon demeure supérieur chez les hommes par rapport aux femmes (1, 3). Toutefois, ce taux de mortalité est en diminution plus rapide chez les hommes que chez les femmes. En effet, il a décliné de 2,1% annuellement chez les hommes depuis 1992 (1). Pour ce qui est des femmes, il a décliné de 0,8% annuellement entre 2006 et 2012 (1).

En 2017, l'incidence du cancer du poumon représente 14% de tous les nouveaux cancers diagnostiqués au Canada (1). En plus d'être le cancer causant le plus grand nombre de décès, c'est celui dont l'incidence est la plus grande au Canada (1). Chez les hommes, une diminution de l'incidence de cancer du poumon de 1,9% est observée annuellement comparativement à une incidence stable chez les femmes (1). Cet écart s'explique principalement par la variation inégale de la proportion de fumeurs entre les deux sexes. Le tabagisme est reconnu comme le facteur de risque principal pour le développement d'un cancer du poumon (4, 5). En raison notamment du long laps de temps requis entre l'exposition au tabac et le développement d'un cancer du poumon (3), au niveau populationnel, une réduction du tabagisme précède généralement de plusieurs années la diminution de l'incidence de cancer du poumon qui s'ensuit (6). Entre les années 1960 et 1980, ce phénomène a été observé en particulier chez les hommes où la diminution du tabagisme a entraîné un déclin de l'incidence de cancer du poumon une vingtaine d'années plus tard (1). Pour les femmes, il est réaliste d'anticiper qu'un délai similaire sera observé entre la diminution de la consommation tabagique et la survenue du cancer. En effet, comme la réduction de la proportion de fumeurs est apparue dans les années 1980 chez les femmes au Canada, une diminution de l'incidence de cancer du poumon semblable à celle des hommes devrait se manifester chez celles-ci dans les prochaines années (1).

Le cancer du poumon affecte énormément de personnes et cause encore un nombre fort important de décès annuellement. Ce cancer induit un lourd fardeau économique sur la société. En 2010, aux États-Unis, il a été estimé que le coût financier associé à la phase initiale de traitement d'un patient nouvellement diagnostiqué avec un cancer du poumon s'élève à plus de 60 000 dollars américains chez les patients de plus de 65 ans (7). Ce coût atteint plus de 72 000 dollars américains chez les patients de moins de 65 ans chez qui une approche de traitement plus agressive peut être envisagée (7). Concernant la dernière année de vie, le coût financier associé à un cancer du poumon s'élève à 90 000 dollars américains (7). Globalement, le fardeau financier du cancer du poumon représente 12,12 milliards de dollars aux États-Unis, ce qui en fait le cancer avec le quatrième plus grand fardeau financier (7).

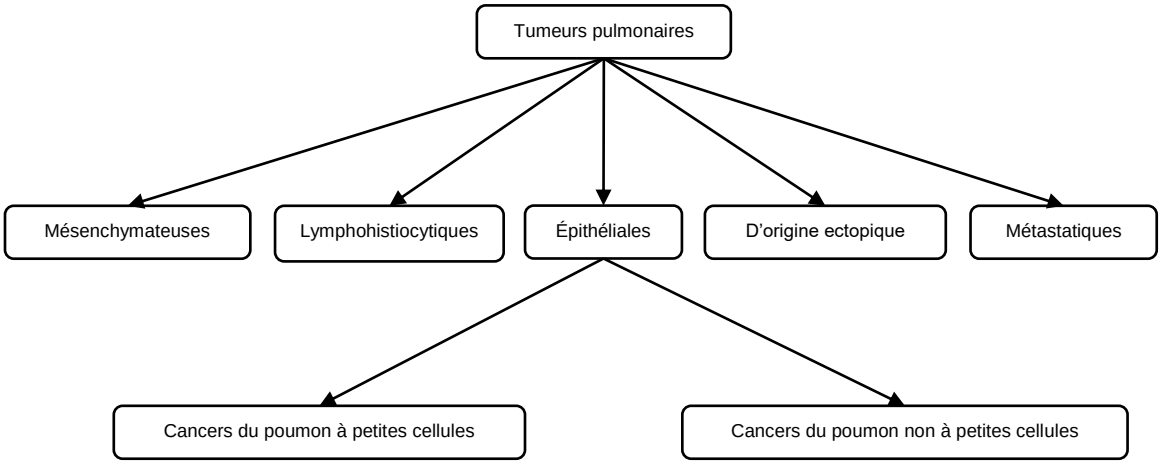
Les nouveaux traitements du cancer du poumon sont de plus en plus personnalisés et efficaces. Ceux-ci sont effectivement associés à une survie prolongée et également à un coût de plus en plus élevé par patient (7). Par exemple, la découverte récente la plus significative dans le traitement du cancer du poumon métastatique consiste en l'immunothérapie. En 2018, le prix Nobel de la médecine a d'ailleurs été attribué à deux chercheurs ayant contribué significativement à cette découverte (8). Toutefois, bien que l'immunothérapie prolonge effectivement la survie de certains groupes de patients en comparaison avec la chimiothérapie traditionnelle (9), un traitement par immunothérapie coûte plus de 100 000 dollars américains aux États-Unis, soit près du double de la chimiothérapie traditionnelle (10). Pour traiter certains cancers avancés, l'immunothérapie est même ajoutée à la chimiothérapie; augmentant d'autant plus les coûts liés au traitement du cancer du poumon (11). Par ailleurs, bien que l'incidence du cancer du poumon soit en décroissance, sa prévalence est toujours en hausse du fait que la survie reliée au cancer du poumon est de plus en plus longue (12). Indépendamment de l'augmentation des coûts des traitements, cette prévalence accrue est aussi associée à une augmentation projetée du fardeau financier du cancer du poumon dans les années à venir (7).

Hormis ses impacts cliniques et économiques, le cancer du poumon est pourvu d'un grand impact psychosocial majeur pour les patients et leurs proches. Le cancer du poumon étant une pathologie chronique doté d'un sombre pronostic, il cause beaucoup de détresse psychologique chez les patients qui en sont atteints. Entre autres, le cancer du poumon est fortement associé au trouble dépressif caractérisé (13, 14). En effet, la prévalence de la dépression chez les patients souffrant d'un cancer du poumon s'élève à environ 13% (13, 14). Bien que des traitements existent (15), le traitement du trouble dépressif caractérisé chez les patients atteints d'un cancer du poumon n'est souvent pas adapté à ces derniers (13). Ce problème est d'autant plus important compte tenu de l'association entre le trouble dépressif caractérisé et une hausse de la mortalité globale chez les patients atteints d'un cancer du poumon (14, 16). De plus, en raison de son lien avec le tabagisme et de la perception de plus en plus négative du tabagisme à travers la population, les patients souffrant d'un cancer du poumon ressentent un sentiment de honte plus fort que les patients atteints d'un autre cancer (17). Cette honte accentue la détresse psychologique des patients (18, 19). Elle pourrait même expliquer la durée plus longue avant qu'un patient consulte un médecin pour des symptômes de cancer du poumon (20).

1.2 Histologie des différents cancers du poumon

Il existe une grande variété d'histologies pouvant causer une tumeur pulmonaire. Selon la dernière classification de *l'Organisation mondiale de la santé*, celles-ci peuvent être divisées en cinq catégories : les tumeurs épithéliales, les tumeurs mésenchymateuses, les tumeurs lymphohistiocytiques, les tumeurs d'origine ectopique et les tumeurs métastatiques (21). Le présent mémoire porte uniquement sur les tumeurs épithéliales du poumon. Celles-ci constituent les tumeurs primaires du poumon les plus fréquentes. Les tumeurs épithéliales du poumon sont habituellement classées en deux catégories par les cliniciens : les cancers du poumon à petites cellules et les cancers du poumon non à petites cellules (Figure 1).

Figure 1 : Classification des différentes histologies de tumeurs pulmonaires.



Référence : Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(9):1243-60.

1.2.1 Cancer du poumon à petites cellules

Les cancers du poumon à petites cellules représentent 13% de tous les cancers du poumon diagnostiqués aux États-Unis (12, 22). C'est la catégorie de tumeurs épithéliales du poumon la plus associée au tabagisme que ce soit un tabagisme actif ou une exposition à la fumée secondaire (23-25). Par contre, certains auteurs rapportent également que c'est le cancer pulmonaire affichant la plus importante diminution de son incidence à la suite de l'arrêt tabagique (26).

Le cancer du poumon à petites cellules se présente généralement par une masse périhilaire avec invasion médiastinale en plus d'adénopathies hilaires et médiastinales (27-29). Ce cancer se dissémine rapidement de façon hématogène pour entraîner des métastases, ce qui complique sa détection précoce (30). En effet, le cancer du poumon à petites cellules a atteint le stade IV au moment du diagnostic dans plus de 60% des cas (31, 32). Ainsi, le plan de traitement est habituellement basé sur la chimiothérapie avec ou sans radiothérapie (27, 33). Le recours à la chirurgie chez les patients avec un cancer du poumon à petites cellules n'est pas fréquent (33, 34). La chirurgie est seulement recommandée chez certains cancers localisés (33, 34).

La survie associée à cette catégorie de cancer est très courte. Le cancer du poumon à petites cellules entraîne souvent la mort en quelques semaines ou quelques mois. La survie à 5 ans d'un cancer du poumon à petites cellules localisé est de 10% tandis que la survie à 2 ans d'un cancer du poumon à petites cellules étendu est environ de 3,6% (22).

En raison des différences marquées avec le cancer du poumon non à petites cellules tant dans le pronostic que la prise en charge, dorénavant dans ce mémoire, il ne sera plus question du cancer du poumon à petites cellules sauf pour identifier plus précisément certains éléments permettant de différencier les cancers du poumon à petites cellules de ceux non à petites cellules.

1.2.2 Cancer du poumon non à petites cellules

Les cancers du poumon non à petites cellules sont les cancers du poumon avec la plus grande incidence. En résumé, ils appartiennent à un groupe de différents cancers qui ont moins tendance à se disséminer de façon hématogène comparés aux cancers du poumon à petites cellules. Les cancers du poumon non à petites cellules sont habituellement plus localisés au moment du diagnostic, ce qui explique que la chirurgie occupe une plus grande place dans le plan de traitement des patients (32). Par conséquent, la survie des patients souffrant de ce cancer est nettement supérieure à celle des patients avec un cancer du poumon à petites cellules. En effet, selon une analyse populationnelle nationale menée aux États-Unis, la survie à 5 ans associée aux cancers du poumon non à petites cellules varie de 74% pour les stades IA1 à 16% pour les stades IV (35). Il y a deux histologies qui caractérisent la majorité des cancers du poumon non à petites cellules : les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes. Ces deux histologies sont décrites plus spécifiquement ci-dessous.

1.2.3 Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est l'histologie avec la plus forte association au tabagisme dans les cancers du poumon non à petites cellules (23, 26). Principalement en raison de la diminution du tabagisme, depuis une trentaine d'années, l'incidence du carcinome épidermoïde est maintenant en baisse autant chez les hommes que chez les femmes (31,

36). Les carcinomes épidermoïdes comptent pour environ 30% des cancers du poumon chez les hommes comparés à environ 20% chez les femmes (31).

Le carcinome épidermoïde se présente habituellement par une masse centrale pouvant envahir le hile pulmonaire, le médiastin ou encore obstruer les voies respiratoires pour alors causer de l'atélectasie ou une pneumonite obstructive (37). Toutefois, le carcinome épidermoïde peut également se développer sous la forme d'une masse périphérique (37, 38). Une caractéristique plus spécifique aux carcinomes épidermoïdes est qu'elle peut se présenter par une masse cavitaire, laquelle se retrouve plus fréquemment chez ces derniers en comparaison aux autres histologies (37, 39). Contrairement aux cancers du poumon à petites cellules, les carcinomes épidermoïdes ont tendance à produire des métastases plus tardivement. Par conséquent, les métastases sont plus rarement identifiées au moment du diagnostic (37). En effet, les carcinomes épidermoïdes sont de stade précoce (stade I ou II) dans plus de 30% des nouveaux diagnostics (31). Habituellement, lorsqu'elle peut être tolérée par le patient, la chirurgie constitue le traitement principal dans les cancers de stade précoce et potentiellement en combinaison avec un traitement néoadjuvant ou adjuvant (40, 41). Dans les cancers disséminés, le traitement est principalement basé sur la chimiothérapie (40, 42). La radiothérapie est parfois utilisée à des fins palliatives (40, 42).

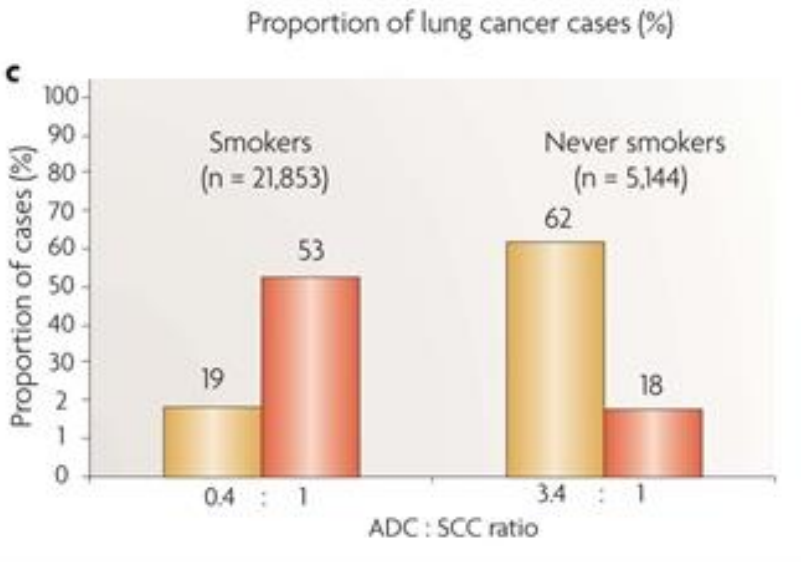
Concernant la survie des patients avec un carcinome épidermoïde, celle-ci était antérieurement semblable ou inférieure à celle des patients avec un adénocarcinome (43, 44). Toutefois, aujourd'hui, le carcinome épidermoïde est associé à une survie réduite par rapport aux adénocarcinomes (45-48).

1.2.4 Adénocarcinome

Comme mentionné précédemment, de nos jours, l'adénocarcinome est le cancer du poumon présentant la plus grande incidence en Amérique du Nord (31, 36, 49, 50). Depuis plus de deux décennies, l'incidence de l'adénocarcinome semble relativement stable chez les hommes alors qu'elle poursuit sa montée chez les femmes (31, 36). L'adénocarcinome a une moins forte association avec le tabagisme que le carcinome épidermoïde ou le cancer du poumon à petites cellules (23). Par contre, l'adénocarcinome demeure le

cancer pulmonaire démontrant la plus faible diminution de l'incidence à la suite de la cessation tabagique (26). Il est aussi le cancer du poumon avec la plus grande incidence chez les non-fumeurs (Figure 2) (51).

Figure 2 : Histologie des cancers pulmonaires selon le statut tabagique.



Référence: Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. Nature reviews Cancer. 2007;7(10):778-90.

L'adénocarcinome se présente habituellement par un nodule périphérique de forme arrondie ou ovaloïde (38). La chirurgie est habituellement le traitement principal dans les cancers localisés avec ou sans traitement néoadjuvant ou adjuvant chez les patients pouvant tolérer la chirurgie (40, 41). Dans les cancers disséminés, le traitement était autrefois principalement basé sur la chimiothérapie (40, 42). Cependant, dans les dernières années, certaines thérapies ciblées pour les patients présentant certaines mutations telles que le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou la « Anaplastic Lymphoma Kinase » (ALK) ont été développées (52, 53). Cette avancée majeure a permis de prolonger significativement la survie des patients avec des cancers métastatiques comparée à la chimiothérapie traditionnelle (52, 53). De plus, l'immunothérapie devient de plus en plus utilisée dans le traitement des patients avec un adénocarcinome disséminé (9, 11). Chez certains patients, elle peut être utilisée seule, alors que pour d'autres patients elle sera utilisée en combinaison avec la chimiothérapie (9, 11).

En 2011, l'*International Association for the Study of Lung Cancer* en association avec *l'American Thoracic Society* et l'*European Respiratory Society* a proposé une nouvelle classification des adénocarcinomes (54). Entre autres, un des ajouts principaux a résidé dans la définition de nouveaux sous-types d'adénocarcinomes dont les adénocarcinomes *in situ* et les adénocarcinomes minimalement invasifs (54). Ces deux lésions s'affichent radiologiquement par des opacités en verre dépoli. Ces dernières se démarquent par une zone focale d'augmentation de l'atténuation du poumon à l'intérieur des marges de toute structure normale (54).

L'adénocarcinome *in situ* se présente généralement par une opacité en verre dépoli pure soit sans composante invasive visible à la tomodensitométrie (54-56). Quant aux adénocarcinomes minimalement invasifs, à la tomodensitométrie, ceux-ci comportent une opacité en verre dépoli avec une composante solide centrale inférieure à 5 millimètres (54, 57, 58). Étant donné que des programmes de dépistages systématiques à l'aide de la tomodensitométrie démontrent de plus en plus leurs avantages (30), il faut s'attendre à découvrir davantage d'opacités en verre dépoli asymptomatiques.

En pathologie, ces deux lésions mesurent 3 centimètres ou moins et sont constituées d'un adénocarcinome avec un patron purement lépidique (adénocarcinome *in situ*) ou partiellement lépidique avec une composante invasive inférieure à 5 millimètres (adénocarcinome minimalement invasif) (54). Il est important de distinguer ces deux entités des autres adénocarcinomes appelés adénocarcinomes invasifs. Les patients avec un adénocarcinome *in situ* ou un adénocarcinome minimalement invasif ont une survie spécifique au cancer à 5 ans de 100 % ou de près de 100% s'ils sont réséqués chirurgicalement (54). Par conséquent, la controverse persiste quant à la nécessité pour ces deux sous-types d'adénocarcinomes d'un traitement chirurgical aussi rigoureux que pour les adénocarcinomes invasifs (59). Le traitement des opacités en verre dépoli est aujourd'hui basé sur une combinaison d'observations par tomodensitométrie avec ou sans chirurgie (60).

1.2.5 Changement au fil du temps dans l'incidence des cancers du poumon non à petites cellules

Historiquement, les carcinomes épidermoïdes étaient l'histologie la plus fréquente chez les patients diagnostiqués avec un cancer du poumon (31, 36, 49, 50, 61). Toutefois, en Amérique du Nord, un changement s'est opéré au cours des années 1980-1990 où les adénocarcinomes sont devenus plus fréquents que les carcinomes épidermoïdes (36, 49, 50). Ce changement ne s'est pas manifesté dans tous les pays et il y a encore certains pays où le carcinome épidermoïde est le cancer du poumon le plus fréquent, particulièrement chez les hommes (3, 36). En effet, le Belarus, l'Inde, la Russie et les Pays-Bas comptent parmi les pays où l'incidence de carcinome épidermoïde est plus importante que celle d'adénocarcinomes chez les hommes (3).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce changement d'histologie dans les nouveaux cancers du poumon non à petites cellules. Une des principales causes suspectées pour ce changement d'incidence consiste en l'ajout d'un filtre aux cigarettes (49, 62-64). À partir des années 1950, les filtres ont été ajoutés aux cigarettes faisant en sorte que moins de tar et de nicotine se retrouvaient à être inhalés par les fumeurs lors de chaque inhalation (64, 65). Par compensation, les fumeurs avaient alors tendance à inhaler plus profondément. Les particules carcinogènes étaient donc amenées à se déposer dans les bronches plus distales (64, 65). Contrairement aux carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes sont majoritairement formés en périphérie du poumon. De ce fait, la présence de particules carcinogènes en périphérie des poumons a contribué à augmenter l'incidence d'adénocarcinomes et à réduire celle des carcinomes épidermoïdes (64, 65). De plus, un autre facteur susceptible d'être lié à ce changement d'histologie tiendrait à l'augmentation des nitrosamines propres au tabac, lesquelles ont montré leur association avec l'incidence d'adénocarcinomes (66). Finalement, un dernier facteur à considérer avec ce changement d'histologie serait lié au fait que le risque de développer un adénocarcinome après avoir cessé la consommation de tabac réduit moins rapidement que celui des carcinomes épidermoïdes (26). Bref, il est prévisible que la diminution des adénocarcinomes chez les fumeurs ou anciens fumeurs se manifeste plus tardivement que celle des carcinomes épidermoïdes.

1.3 Stades associés aux cancers du poumon non à petites cellules

Chaque cancer du poumon est qualifié par un stade. Ce stade a pour but de bien évaluer le pronostic d'un patient et de lui procurer un traitement adapté. En 2019, le stade d'un cancer pulmonaire est déterminé à l'aide de la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase (TNM). Chez les patients opérés pour un cancer du poumon, il existe le stade clinique et le stade pathologique. Le stade clinique correspond au stade déterminé à partir de tous les examens réalisés avant l'opération que ce soit des examens d'imagerie ou des biopsies. Le stade pathologique correspond au stade du cancer pulmonaire après l'évaluation histopathologique du spécimen réséqué.

La 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase a été réalisée grâce au *IASLC Staging Committee de l'International Association for the Study of Lung Cancer*. Ils ont analysé une nouvelle base de données de 94 708 patients qui ont reçu un diagnostic du cancer du poumon. Ces patients provenaient majoritairement d'Europe (49%) et d'Asie (44%). La majorité des patients (57,7%) ont été traités par chirurgie uniquement.

1.3.1 Descriptif de la tumeur principale

La classification Tumeur, Ganglion, Métastase est définie par les trois descriptifs suivants : de la tumeur principale (T), des ganglions (N) et des métastases (M). Le premier descriptif de la tumeur principale (T) compte 4 catégories principales pour décrire une tumeur invasive soient de T1 à T4. Ce descriptif est basé sur la taille de la tumeur principale ainsi que sur son invasion aux structures adjacentes. De plus, ce descriptif tient aussi compte de la localisation de la tumeur tout comme de la présence d'atélectasie ou de pneumonite obstructive. Le Tableau 1 décrit plus précisément la définition associée à chaque descriptif de la tumeur principale (67).

Tableau 1 : Définitions reliées à chaque stade de la tumeur principale dans la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase.

Tis		Carcinome in situ.
T1		Tumeur de 3 cm ou moins entourée de parenchyme ou de la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique plus proximale que la bronche lobaire[1].
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement invasif.
	T1a	Tumeur de 1 cm ou moins[1].
	T1b	Tumeur de plus de 1 cm, mais ne dépassant pas 2 cm.
	T1c	Tumeur de plus de 2 cm, mais ne dépassant pas 3 cm.
T2		Tumeur de plus de 3 cm, mais ne dépassant pas 5 cm; ou tumeur présentant une des caractéristiques suivantes : • Invasion de la bronche souche, peu importe la distance avec la carène, mais sans invasion de la carène. • Invasion de la plèvre viscérale. Associée à une atélectasie ou à une pneumonite obstructive qui s'étend jusqu'à la région hilaire, impliquant une partie du poumon ou le poumon au complet.
	T2a	Tumeur de plus de 3 cm, mais ne dépassant pas 4 cm.
	T2b	Tumeur de plus de 4 cm, mais ne dépassant pas 5 cm.
T3		Tumeur de plus de 5 cm, mais ne dépassant pas 7 cm ou tumeur qui envahit une des structures suivantes : paroi thoracique (incluant tumeur du sulcus supérieur), nerf phrénique, péricarde pariétal; ou associée à un nodule séparé dans le même lobe que le nodule primaire.
T4		Tumeur dépassant 7 cm ou qui envahit une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf récurrent laryngé, œsophage, corps vertébral, carène; ou associée à un nodule séparé dans un lobe différent ipsilatéral au nodule primaire.

[1] L'envahissement superficiel de la tumeur, peu importe sa taille, avec sa composante invasive qui se limite à la bronche, incluant la bronche souche, est aussi classifié T1a.

Référence : Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung

Cancer. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(7):990-1003.

1.3.2 Descriptif du statut ganglionnaire

Le second descriptif est le descriptif des ganglions (N). Il existe également 4 catégories pour celui-ci soient de N0 à N3. Ce descriptif caractérise notamment l'envahissement des ganglions intrapulmonaires, hilaires et médiastinaux de façon bilatérale. Le Tableau 2 décrit plus précisément la définition associée à chaque descriptif des ganglions (68).

Tableau 2 : Définitions reliées à chaque stade ganglionnaire dans la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase.

N0	Aucune métastase ganglionnaire régionale.
N1	Métastase ganglionnaire péribronchique ipsilatérale et/ou hilaire ipsilatérale et intrapulmonaire incluant l'envahissement par extension directe.
N2	Métastase ganglionnaire médiastinale ipsilatérale et/ou sous-carénale.
N3	Métastase ganglionnaire médiastinale controlatérale, hilaire controlatérale, ipsilatérale ou controlatérale au niveau du muscle scalène ou en supraclaviculaire.

Référence : Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(12):1675-84.

1.3.3 Descriptif du statut métastatique

Le dernier descriptif est celui des métastases (M). Il existe deux catégories pour ce descriptif soient M0 et M1. Cependant, la catégorie M1 est subdivisée en 3 sous-catégories soient M1a à M1c. Ce descriptif caractérise notamment la présence de métastases, le nombre de métastases et leur localisation. Le Tableau 3 décrit plus précisément la définition associée à chaque descriptif des métastases (69).

Tableau 3 : Définitions reliées à chaque stade métastatique dans la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase.

M0		Aucune métastase à distance.

M1		Métastase à distance.
	M1a	Nodule séparé dans un lobe controlatéral; tumeur avec un nodule pleural ou péricardique ou nodule avec épanchement malin pleural ou péricardique.
	M1b	Métastase extrathoracique unique dans un seul organe.
	M1c	Métastases extrathoraciques multiples dans un ou plusieurs organes.

Référence: Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(11):1515-22.

1.3.4 Stade global du cancer pulmonaire

Quand les trois descriptifs de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase sont déterminés, ceux-ci permettent d'obtenir le stade global du cancer pulmonaire. Ce stade est déterminé à partir d'un tableau récapitulatif tel que présenté à la Figure 3 (70).

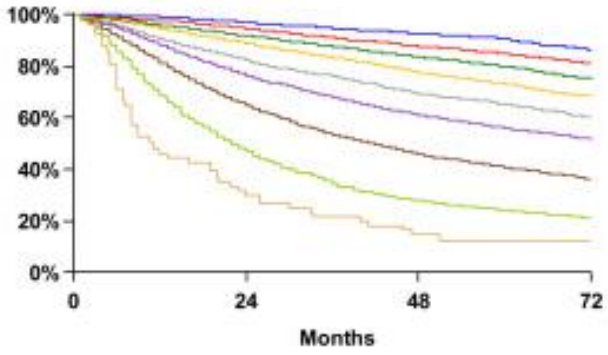
Figure 3 : Stade global selon chaque descriptif de la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase.

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1-2	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2-3	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Cent, Visc Pl	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Satell	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Inv	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Ipsi Nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a Contr Nod	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pl Dissem	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c Multi	IVB	IVB	IVB	IVB

Référence : Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203.

Le stade ainsi obtenu permet d'avoir une estimation de la survie à long terme des patients (Figure 4) (71). De plus, ce stade permet de bien adapter le traitement des patients. Notamment, les patients ayant un cancer du poumon de stade I et II sont davantage traités par la chirurgie tandis que les patients ayant un cancer du poumon de stade III et IV sont davantage traités avec des traitements systémiques (40).

Figure 4 : Survie selon le stade pathologique dans la 8e édition de la classification Tumeur, Ganglion, Métastase.



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	139 / 1389	NR	97%	90%
IA2	823 / 5633	NR	94%	85%
IA3	875 / 4401	NR	92%	80%
IB	1618 / 6095	NR	89%	73%
IIA	556 / 1638	NR	82%	65%
IIB	2175 / 5226	NR	76%	56%
IIIA	3219 / 5756	41.9	65%	41%
IIIB	1215 / 1729	22.0	47%	24%
IIIC	55 / 69	11.0	30%	12%

Référence : Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):39-51.

1.4 Évaluation clinique du cancer du poumon

Afin d'alléger le texte et d'illustrer adéquatement l'évaluation clinique typique d'un patient avec un nodule suspect d'un cancer du poumon, seule la trajectoire d'un patient avec un

nodule pulmonaire solide unique entre 8 et 30 millimètres pouvant tolérer une chirurgie sera décrite. Il est important de se rappeler que le jugement des cliniciens est essentiel et que l'évaluation clinique du cancer du poumon est remplie de subtilités. Toutefois, cette section offre une vue d'ensemble des étapes qu'un patient doit franchir avant une chirurgie pour réséquer un cancer du poumon.

1.4.1 Symptomatologie

Les principaux symptômes associés au cancer du poumon sont variables en fonction des différentes études examinées. En se basant sur 6 études de référence, le Tableau 4 ci-dessous présente les fréquences de différents symptômes chez des patients souffrant du cancer du poumon (38). La toux est le symptôme observé avec la plus haute fréquence (38). Néanmoins, une certaine proportion de patients ne présente aucun symptôme et la découverte de leur cancer du poumon se fait de façon fortuite à la suite d'un examen d'imagerie.

Tableau 4 : Intervalle de fréquences de signes ou symptômes du cancer du poumon.

Signes ou symptômes	Intervalle de fréquences, %
Toux	8-75
Perte de poids	0-68
Dyspnée	3-60
Douleur thoracique	20-49
Hémoptysie	6-35
Douleur aux os	6-25
Hippocratisme digital	0-20
Fièvre	0-20
Faiblesse	0-10
Obstruction de la veine cave supérieure	0-4
Dysphagie	0-2
Sibilances et stridor	0-2

Référence : Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149s-60s.

1.4.2 Imagerie

Lorsqu'un cancer du poumon est suspecté, il est primordial d'effectuer une imagerie par tomodensitométrie thoracique pour préciser et mieux caractériser la pathologie du patient (72). La tomodensitométrie permet entre autres de mesurer, de localiser et de déterminer la forme et le nombre de nodules pulmonaires. La tomodensitométrie permet aussi de distinguer si le nodule est solide, mixte ou correspond à une opacité en verre dépoli. Cette distinction est cruciale étant donné que ces différentes lésions ne nécessitent pas la même investigation ni le même traitement. De plus, la tomodensitométrie permet d'évaluer la morphologie du nodule. Certaines caractéristiques du nodule augmentent la probabilité que ce dernier soit malin et sont à rechercher telles que la présence de spiculation ou de rétraction pleurale (72-74). Également, la tomodensitométrie permet de débuter la stadification du cancer potentiel du patient (75). En effet, la tomodensitométrie est utile pour évaluer l'invasion de certaines structures comme la paroi thoracique (76, 77). Elle permet aussi de rechercher la présence d'adénopathies médiastinales (75). Bien que certains auteurs aient montré qu'il n'est pas approprié de se fier uniquement à la taille d'un ganglion pour établir sa potentielle malignité (78, 79), il appert qu'un ganglion est communément considéré pathologique lorsqu'il mesure plus de 10 millimètres dans son axe le plus long. Pour identifier une adénopathie médiastinale, la tomodensitométrie a une sensibilité de 55% et une spécificité de 81% (75). Bref, la tomodensitométrie est un outil diagnostic présentant certaines limites tout en procurant des informations cruciales pour déterminer si le nodule est malin et le cas échéant, pour débuter sa stadification.

Lorsqu'un nodule pulmonaire mesure plus de 8 millimètres, un cancer du poumon doit alors être suspecté. Selon les lignes directrices américaines, il est recommandé de procéder à une tomographie par émission de positrons combinée à une tomodensitométrie (72). Il s'agit d'un examen fonctionnel où un analogue radioactif du glucose, le F-fluoro-2-deoxy-d-glucose, est injecté dans les veines du patient. Par la suite, la captation de cette molécule peut être évaluée grâce à la tomographie par émission de positrons. Comme les cellules néoplasiques génèrent davantage de mitoses, elles ont besoin davantage de glucose que les cellules non néoplasiques pour se multiplier. De cette façon, l'analogue radioactif du glucose se retrouve en plus grande concentration dans les cellules néoplasiques, ce qui occasionne une plus grande captation à ce niveau (80). Par contre, la tomographie par émission de positrons n'est pas spécifique à 100%,

car les cellules néoplasiques ne sont pas les seules cellules dotées d'un plus grand besoin en glucose. Tous les processus inflammatoires augmentent aussi les besoins en glucose des cellules touchées induisant à leur tour une captation augmentée à la tomographie par émission de positrons. Cette dernière particularité doit être prise en compte de façon rigoureuse lorsqu'il est question d'une captation augmentée à la tomographie par émission de positrons.

En plus d'aider à déterminer si un nodule est malin, la tomographie par émission de positrons permet de mieux préciser le stade du cancer du patient que la tomodensitométrie (75). En effet, elle permet d'établir si le nodule envahit des structures adjacentes (81). Par ailleurs, la tomographie par émission de positrons permet d'évaluer la présence d'adénopathies médiastinales avec une plus grande sensibilité et spécificité que la tomodensitométrie (75). La valeur de fixation normalisée habituellement utilisée pour qualifier un ganglion médiastinal de pathologique se situe autour de 2,5. La tomographie par émission de positrons a une sensibilité de 80% et une spécificité de 88% pour identifier une adénopathie médiastinale (75). À ce jour, il s'agit du meilleur examen non invasif pour évaluer la présence d'adénopathies médiastinales (75).

Un autre aspect à considérer de la tomographie par émission de positrons tient au fait que généralement, elle permet d'évaluer le patient de la tête jusqu'aux cuisses contrairement à la tomodensitométrie qui n'évalue habituellement que le thorax. Ainsi, comme les cellules néoplasiques captent davantage peu importe leur localisation, la tomographie par émission de positrons permet d'évaluer la présence de métastases extrathoraciques qui n'auraient pas pu être trouvées autrement. Une dernière utilité de la tomographie par émission de positrons réside dans la valeur de fixation normalisée. Cette dernière a une valeur pronostique pour le patient et permet d'obtenir une évaluation plus précise de la malignité d'un nodule (82-84).

Finalement, une autre étape de l'évaluation clinique peut être réalisée grâce à un examen d'imagerie cérébrale, lequel peut être rendu nécessaire lorsque la présence de métastases cérébrales doit être exclue. La tomodensitométrie cérébrale et l'imagerie par

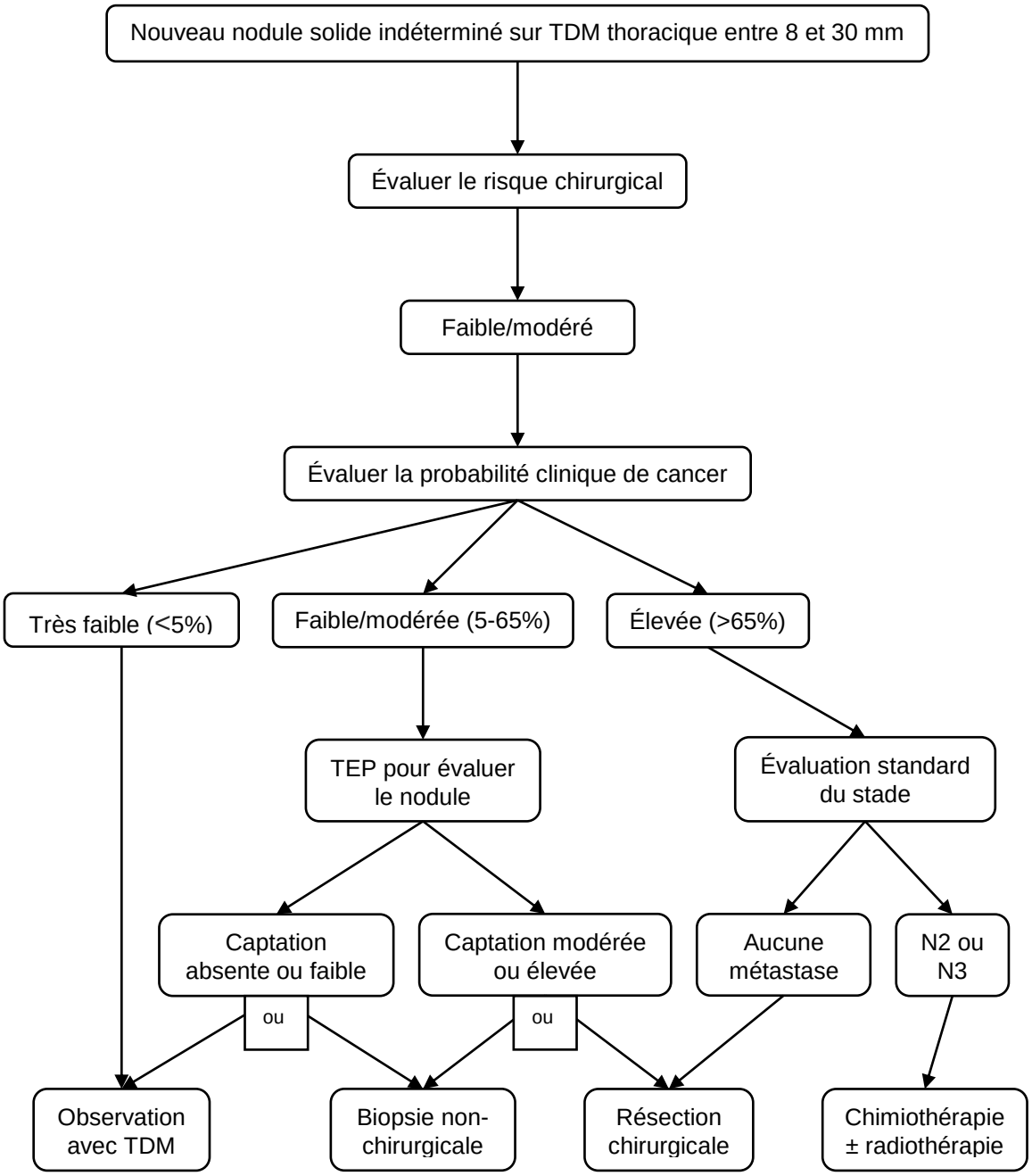
résonance magnétique cérébrale sont deux choix appropriés pour évaluer la présence de métastases cérébrales (75).

1.4.3 Biopsies pour confirmer le diagnostic de cancer

À la suite des tests d'imagerie, il est nécessaire d'évaluer la probabilité clinique que le patient ait un cancer avant de poursuivre les investigations. Il est important de procéder à cette évaluation, car les faux positifs et les faux négatifs ont un grand impact sur le patient en oncologie pulmonaire. En effet, les faux positifs peuvent entraîner des traitements invasifs non nécessaires tandis que les faux négatifs peuvent réduire la survie des patients. La probabilité clinique que le nodule soit malin après les tests d'imagerie peut être classifiée en 3 catégories:

1. Probabilité clinique très faible : il n'est pas nécessaire de poursuivre l'investigation et une surveillance régulière par tomodensitométrie est suffisante.
2. Probabilité clinique faible ou modérée : il est préférable d'avoir une confirmation histologique par biopsie non chirurgicale avant d'entamer un traitement.
3. Probabilité clinique élevée : il est préférable de procéder à la confirmation du diagnostic de cancer directement à l'aide de la chirurgie (Figure 5) (72).

Figure 5 : Algorithme d'investigation d'un patient avec un nodule pulmonaire de 8 à 30 millimètres à la tomodensitométrie.



Adapté de Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.

Lorsque la probabilité clinique que le nodule soit un cancer est faible ou modérée, il est préférable d'avoir recours à une biopsie non chirurgicale avant d'opérer le patient (72). Il

existe 2 voies principales pour procéder à une biopsie d'un nodule au poumon. La première est la voie transthoracique et la seconde transbronchique.

Pour la première voie, il existe deux techniques principales de biopsies transthoraciques soient l'aspiration transthoracique à l'aiguille fine et la biopsie transthoracique par trocart. La différence entre ces deux techniques réside notamment dans la grosseur de l'aiguille utilisée. Ces deux techniques sont habituellement effectuées sous un guidage par tomodensitométrie. Toutefois, certains centres ont débuté la réalisation des biopsies transthoraciques sous un guidage par échographie pour certains patients rigoureusement sélectionnés. Ces centres ont obtenu des résultats intéressants (85). La voie transthoracique est une technique qui procure un faible taux de résultats non diagnostics (72). Elle est particulièrement fiable pour les lésions en périphérie du poumon. La voie transthoracique a habituellement une sensibilité qui dépasse 90% (72, 86, 87). Par contre, elle cause plusieurs complications notamment des pneumothorax (72). En effet, selon certaines études, jusqu'à 10% des patients ayant une biopsie par voie transthoracique peuvent développer un pneumothorax nécessitant un drainage thoracique (88).

Pour les biopsies non chirurgicales réalisées à partir de la deuxième voie, c'est-à-dire la voie transbronchique, il existe plusieurs méthodes. La biopsie non chirurgicale par voie transbronchique est particulièrement utile pour les nodules qui se retrouvent près d'une bronche. Une des techniques utilisées est la cytoponction transbronchique sous un guidage échographique endobronchique radial. Cette technique pourrait faciliter l'évaluation des lésions inférieures à 3 centimètres bien que ce soit encore controversé dans la littérature (89, 90). La sensibilité de la cytoponction transbronchique sous un guidage échographique endobronchique radial semble très variable selon les études (89, 90). En comparaison avec l'aspiration transthoracique à l'aiguille, utilisée pour évaluer une lésion périphérique, la cytoponction transbronchique sous un guidage échographique endobronchique radial possède un taux de diagnostic plus faible particulièrement chez les patients avec une lésion inférieure à 2 centimètres (91). Toutefois, en plus de la taille du nodule, il existe certains facteurs associés à un taux de diagnostic plus élevé comme la distance avec la carène et le signe de la bronche (92-94). Le signe de la bronche

représente une bronche qui mène directement au nodule sur la tomodensitométrie. De plus, en comparaison avec l'approche trans-thoracique, la cytoponction transbronchique sous un guidage échographique endobronchique radial cause significativement moins de complications incluant les pneumothorax (91). En résumé, la voie transthoracique devrait être privilégiée chez les patients avec une lésion près de la paroi thoracique tandis que la voie transbronchique devait être favorisée chez les patients avec une lésion près d'une bronche ou chez les patients à haut risque de pneumothorax (72).

1.4.4 Évaluation du stade du cancer

Par la suite, dans l'évaluation clinique du cancer du poumon, que le cancer soit confirmé ou non par biopsie, il est important de préciser le stade du cancer potentiel du patient afin de lui proposer le traitement le plus approprié. Chez certains patients, la tomodensitométrie et la tomographie par émission de positrons sont suffisantes pour évaluer le stade du cancer. Toutefois, chez d'autres patients, il peut être nécessaire d'effectuer des biopsies autres que pulmonaires pour mieux évaluer l'extension du cancer. C'est le cas des patients où il y a une suspicion d'adénopathie médiastinale aux tests d'imagerie.

La présence d'adénopathies médiastinales peut être évaluée à l'aide de biopsies minimalement invasives. Cette étape est d'une grande importance étant donné que la présence d'adénopathie médiastinale confirmée par biopsie est parfois un critère pour éviter de procéder à la chirurgie d'emblée en raison du faible pronostic associé aux cancers avec invasion des ganglions médiastinaux (40). Il est donc essentiel d'évaluer la présence d'adénopathies médiastinales avec une grande spécificité. À cet effet, il existe deux approches principales utilisées en préopératoire. La première correspond à la cytoponction transbronchique ou transœsophagienne à l'aide d'un guidage par échographie endobronchique linéaire ou endoœsophagienne. La seconde approche correspond à la médiastinoscopie.

La cytoponction transbronchique avec guidage échographique endobronchique linéaire permet d'évaluer les ganglions lymphatiques médiastinaux présents aux stations paratrachéale (supérieurs et inférieures), sous-carénale, hilaire, interlobaire et lobaire.

Quant à la cytoponction transoesophagienne avec guidage échographique endooesophagien, elle permet d'évaluer les ganglions lymphatiques médiastinaux présents aux stations sous-aortique, para-aortique, sous-carénale, paraoseophagienne et ligament pulmonaire. La cytoponction avec guidage échographique endooesophagien permet également de faire des biopsies d'organes intraabdominaux tels que les glandes surrénales et le foie (95). La cytoponction autant transbronchique que transoesophagienne entraîne rarement des complications (96-99). Par conséquent, ces deux examens sont habituellement utilisés en première ligne avant d'entamer des examens plus invasifs pour évaluer l'extension médiastinale de la tumeur (75). Ces examens peuvent être utilisés séparément ou en combinaison. En contrepartie, ce ne sont pas des examens avec une sensibilité parfaite. Ces examens nécessitent un examinateur expérimenté pour localiser les ganglions avec l'échographie avant d'y faire une cytoponction. Également, les cellules prélevées ne sont pas toujours en quantité ou en qualité suffisante. Il n'est donc pas toujours possible d'avoir un diagnostic. Les résultats de ces examens semblent avoir une variabilité entre les différents examinateurs et il y a assurément une courbe d'apprentissage abrupte (100-105). Globalement, ces examens seuls ont une sensibilité autour de 90% (75). Concernant la spécificité de ces examens, elle approche 100% (97, 98). Une adénopathie médiastinale positive à la cytoponction avec guidage échographique endobronchique ou endooesophagien est donc suffisante pour considérer un cancer pulmonaire de stade clinique N2 ou N3. En résumé, bien que la cytoponction sous guidage échographique représente un examen fiable et peu invasif, celui-ci n'est pas en mesure d'exclure une adénopathie médiastinale hors de tout doute en raison de sa sensibilité et sa valeur prédictive négative imparfaite (75).

C'est pourquoi une médiastinoscopie est habituellement utilisée pour exclure une adénopathie médiastinale hautement suspecte de néoplasie aux examens d'imageries, même lorsqu'une cytoponction sous guidage échographique est négative (75). L'avantage de la médiastinoscopie s'explique par la plus grande valeur prédictive négative de cet examen si la prévalence de cancer est élevée (75, 106). Il consiste en l'insertion d'un médiastinoscope dans le médiastin par une incision pratiquée au-dessus de la fourchette sternale (107). Cette technique permet de bien évaluer les stations médiastinales près de la trachée et ce, bilatéralement. Cela comprend notamment les stations paratrachéales inférieures et supérieures ainsi que la station sous-carénale. Aujourd'hui, la

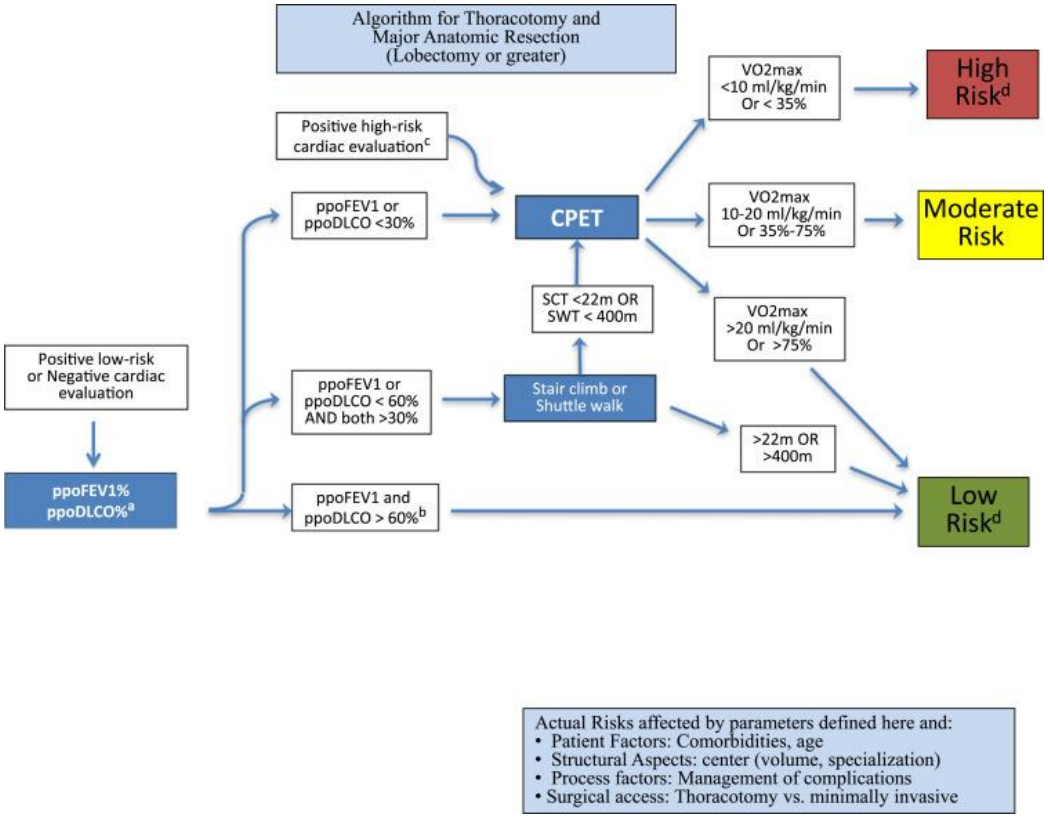
médiastinoscopie est généralement assistée par une caméra et se nomme désormais vidéomédiastinoscopie. Cette dernière, comparée à la médiastinoscopie traditionnelle, permet principalement d'évaluer un plus grand nombre de ganglions lymphatiques (108-110). Bien que la médiastinoscopie constitue le meilleur examen pour exclure des adénopathies médiastinales paratrachéales ou sous-carénales, cet examen comporte quelques désavantages. Entre autres, la médiastinoscopie est associée à un plus grand taux de complications que la cytoponction sous guidage échographique. Les complications principales de la médiastinoscopie sont la paralysie d'une corde vocale suite à un traumatisme du nerf récurrent laryngé et le saignement consécutif à une lacération d'un vaisseau sanguin (108-110). De plus, la médiastinoscopie n'est pas adaptée pour évaluer les ganglions médiastinaux para-aortiques ou sous-aortiques. Lorsqu'un ganglion dans cette région est suspect de néoplasie aux examens d'imagerie, il est impossible d'exclure une métastase à l'aide d'une médiastinoscopie traditionnelle. Pour évaluer ces stations, il existe cependant d'autres techniques chirurgicales comme la médiastinotomie antérieure aussi appelée la procédure de Chamberlain (111). La vidéomédiastinoscopie a une sensibilité d'environ 90% (75). Concernant la valeur prédictive négative, elle est de 92% pour la vidéomédiastinoscopie comparée à plus de 85% pour la cytoponction sous guidage échographique (75). En analysant la différence de valeurs prédictives négatives, il est important de considérer la prévalence d'adénopathies médiastinales dans les études portant sur chacune de ces techniques. En effet, par rapport aux valeurs prédictives négatives mentionnées précédemment, la médiane de la prévalence d'adénopathies médiastinales s'élève à 58% dans les études évaluant la cytoponction sous guidage échographique comparée à 33% dans les études relatives à l'évaluation de la vidéomédiastinoscopie (75). Ces résultats pointent vers une réduction considérable de la valeur prédictive négative des études portant sur la vidéomédiastinoscopie.

1.4.5 Évaluation de la fonction respiratoire

En plus d'évaluer le stade du cancer pulmonaire, il est nécessaire d'évaluer la condition cardiorespiratoire des patients pour déterminer quel traitement ils peuvent tolérer. Cela peut se faire de plusieurs façons dépendamment des comorbidités du patient. Au minimum, tous les patients devraient avoir une évaluation de leur fonction respiratoire (112). Les deux mesures principalement évaluées en préopératoire sont le volume expiré

maximal en une seconde (VEMS) et la diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO). Le volume expiré maximal en une seconde est mesuré en litre tandis que la diffusion libre du monoxyde de carbone est mesurée en ml/(mmHg*minute). Ces deux valeurs sont aussi évaluées en pourcentage d'une valeur prédite déterminée pour chaque patient. Le volume expiré maximal en une seconde et la diffusion libre du monoxyde de carbone sont évaluées en préopératoire, car elles ont une influence significative sur le pronostic des patients. En effet, lorsque leurs valeurs sont faibles, ces mesures sont associées à une augmentation des complications postopératoires et à une augmentation de la mortalité (113-118). Généralement, lorsqu'un patient a un volume expiré maximal en une seconde et une diffusion libre du monoxyde de carbone supérieurs à 60% de la valeur prédite, il est considéré à faible risque. À l'opposé, les patients qui ne satisfont pas ces critères doivent être évalués davantage. Il existe plusieurs tests dans la littérature ayant pour but d'évaluer la fonction cardio-respiratoire des patients et ils ont chacun leurs avantages et inconvénients. Cependant, un test à l'effort (test de Jones) est souvent utilisé pour évaluer avec plus de précision la fonction respiratoire des patients étant suspectés d'être plus à risque. Ce test permet notamment de déterminer la consommation maximale d'oxygène (VO2 max) du patient. Il est établi qu'un patient avec une valeur de consommation maximale d'oxygène inférieure à 10 ml/kg/minute est beaucoup plus à risque de complications ou d'un décès postopératoires (Figure 6) (112, 119-121).

Figure 6 : Algorithme décisionnel pour évaluer la condition cardiorespiratoire d'un patient nécessitant une résection anatomique majeure.



Référence : Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e166S-e90S.

Chapitre 2 : Le cancer du poumon et son traitement chirurgical

2.1 Différentes approches en chirurgie thoracique

Dans la littérature, il n'est mention d'aucune date précise lors de laquelle la pratique de la chirurgie thoracique a débuté. Toutefois, une des premières indications de la résection pulmonaire se rapportait à une pathologie autre que le cancer du poumon. En effet, en 1895, la première pneumonectomie a été pratiquée par Dr William Macewen afin de traiter un patient atteint d'une tuberculose sévère (122). Par contre, cette pneumonectomie a été réalisée en plusieurs étapes et le poumon infecté a été retiré en morceaux (122).

Par ailleurs, étant donné que le poumon se collabait dès que l'air entrait dans la cavité thoracique, les résultats initiaux en chirurgie thoracique ont été très décevants (122, 123). Des efforts ont été menés pour réduire l'influence de ce problème, ce qui a conduit à l'utilisation de la ventilation à pression positive. À partir de cette découverte au début des années 1900, des progrès considérables ont pu être réalisés en chirurgie thoracique. Notamment, en 1912, en tentant la première lobectomie, le Dr Davies a été le premier à tenter une dissection hilaire complète (124, 125). Déjà à l'époque, ce dernier a souligné l'importance du recours à la résection pulmonaire pour le traitement des cancers du poumon précoces (124, 125). Par contre, le patient opéré est décédé 8 jours plus tard (125). Par la suite, cette tentative a mené à la première lobectomie réussie par le Dr Harold Brunn (126). La première pneumonectomie réalisée en une seule chirurgie pour un cancer pulmonaire a été pratiquée en 1933 par le Dr Graham (127).

2.1.1 Thoracotomie

Au moment des premières résections pulmonaires, l'approche la plus courante pour accéder au poumon nécessitait de sectionner des côtes. Certains chirurgiens ont voulu éviter cette résection en utilisant un rétracteur de côtes afin d'opérer entre celles-ci, soit dans l'espace intercostal. C'est ainsi que s'est créé le rétracteur de côtes au début des années 1900, lequel a donné son essor à une nouvelle approche chirurgicale : la thoracotomie (128). Il a fallu plusieurs autres modèles avant que ces rétracteurs de côtes soient utilisés couramment. Initialement, la première utilisation de la thoracotomie,

nommée à l'époque « Thoracotomie intercostale majeure », servait à mieux nettoyer la cavité thoracique découlant des suites d'un empyème (129). Un nouveau rétracteur de côtes a ensuite fait son apparition : le Finochietto. Celui-ci a rapidement été accepté en Europe et en Amérique puisqu'il était simple d'utilisation et robuste (128). Il n'était plus nécessaire de sectionner les côtes des patients pour avoir accès au poumon. C'est donc la thoracotomie qui est devenue l'approche standard pour effectuer la plupart des résections pulmonaires jusqu'aux années 1990 où la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée a fait son apparition pour des résections pulmonaires.

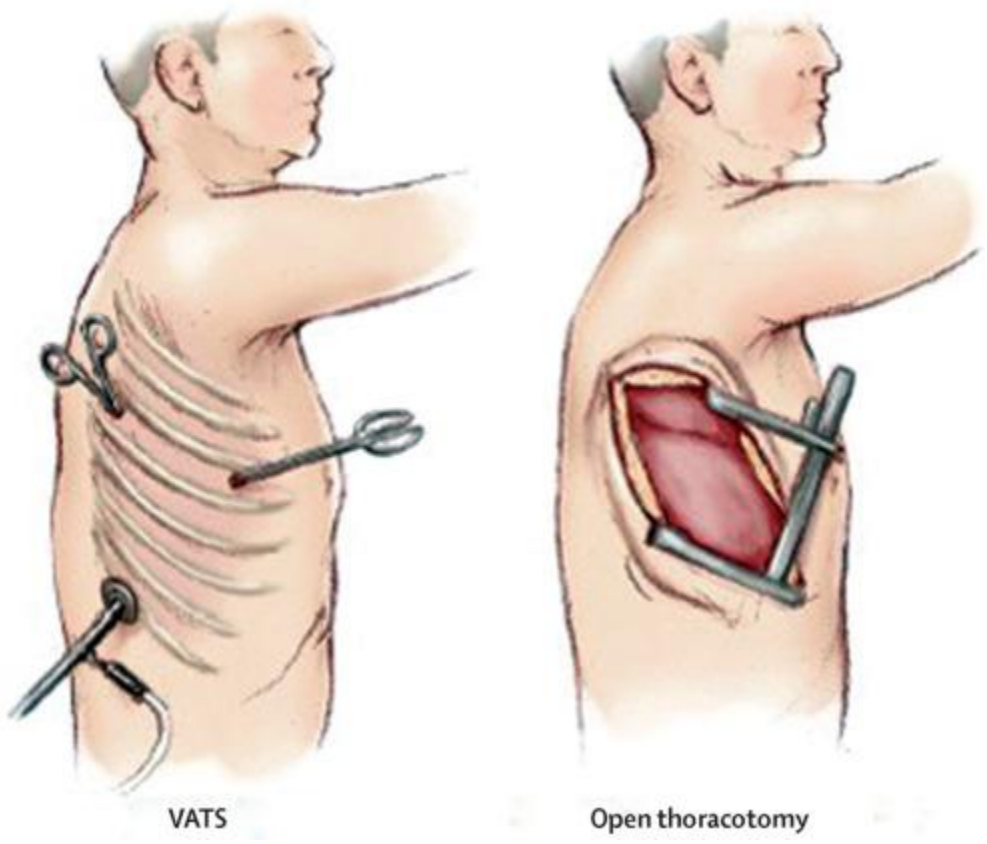
2.1.2 Début de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée

Une des premières interventions réalisées en chirurgie thoracique a été d'induire un pneumothorax artificiel pour collaber le poumon d'un patient atteint de tuberculose (130, 131). Toutefois, certains patients avaient des adhérences qui empêchaient le poumon de se collaber. C'est dans ce contexte qu'une technique s'apparentant à la thoracoscopie a fait son apparition en 1910 (132). Dans le but de rompre les adhérences d'un patient, l'interniste Dr Jacobaeus a inséré un cystoscope en premier lieu dans le péritoine d'un patient et ensuite dans sa cavité thoracique (132). La pneumolyse a ainsi été la première indication nécessitant une technique s'apparentant à la thoracoscopie. Initialement, cette technique s'apparentant à la thoracoscopie était donc diagnostique mais aussi thérapeutique. En 1945, la streptomycine a fait son apparition pour traiter la tuberculose (132). L'utilisation de la thoracoscopie a ensuite été réduite à des fins principalement diagnostiques. Entre autres, la thoracoscopie a été utilisée pendant plusieurs décennies pour procéder à des biopsies de la plèvre ou du poumon.

Ce n'est qu'au début des années 1990 que la thoracoscopie thérapeutique a fait un retour notamment en raison du développement de caméras permettant d'obtenir une meilleure visualisation de la cavité thoracique. Ces caméras étaient entre autres de plus en plus utilisées en laparoscopie influençant du coup leur utilisation subséquente en thoracoscopie. Comme l'illustre la Figure 7, la thoracoscopie offre beaucoup moins de marge de manœuvre pour opérer (133). Ainsi, dans les premiers temps, seules des résections mineures étaient réalisées. Rapidement, la courbe d'apprentissage abrupte a été surmontée et certaines résections majeures ont été pratiquées par une approche thoracoscopique vidéo-assistée (134, 135). C'est véritablement lorsque les premières

séries de résections pulmonaires majeures ont été publiées que la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée a pris son envol et qu'elle s'est répandue graduellement à travers le monde (136, 137).

Figure 7: Chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée (VATS) en comparaison avec la thoracotomie (Open thoracotomy).



Référence : Cao C, D'Amico T, Demmy T, Dunning J, Gossot D, Hansen H, et al. Less is more: a shift in the surgical approach to non-small-cell lung cancer. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4(3):e11-2.

En Amérique, en 1994, McKenna a publié sa série de résections anatomiques majeures où une dissection hilaire complète a été réalisée (136). Cette série comprenait 45 patients consécutifs âgés de 44 à 82 ans avec un cancer du poumon de stade clinique I (136). Ils ont été opérés par une lobectomie ou une pneumonectomie avec une évaluation adéquate des ganglions médiastinaux (136). La faisabilité de l'évaluation des ganglions médiastinaux par thoracoscopie était un autre aspect novateur traité dans cet article. Déjà, les résultats postopératoires immédiats semblaient très prometteurs. Entre autres, la

durée d'hospitalisation médiane était de 4 jours. Il n'y a eu aucune complication majeure et aucun décès en période postopératoire (136). Parmi les quelques complications mineures observées se retrouvaient 1 pneumonie, 2 fuites prolongées de liquide séreux et 3 fuites aériques prolongées. McKenna semble également avoir remarqué de façon subjective, une diminution de la douleur des patients (136).

La chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée a aussi pris de l'ampleur en Europe. En 1993, Roviaro et ses collègues ont publié une série de 20 résections anatomiques par thoracoscopie (137). Cette série se constituait de 17 lobectomies, 2 pneumonectomies et 1 segmentectomie (137). Les indications pour effectuer les résections correspondaient à 13 cancers de stade I, 5 lésions bénignes et 2 métastasectomies (137). Les auteurs rapportent avoir utilisé une technique avec 3 incisions pour 16 de ces cas et une technique avec 4 incisions pour 4 de ces cas (137). Évidemment, l'incision de travail servant notamment à retirer le spécimen était toujours présente (137). Parmi ces résections, 5 ont nécessité une conversion en thoracotomie et 15 ont été terminées par voie thoracoscopique (137). À l'instar de la série de McKenna, ils ont rapporté des résultats postopératoires encourageants avec une utilisation réduite d'analgésiques et une durée d'hospitalisation moyenne de 4,9 jours (137). Plus précisément, ils ont précisé que 6 patients ont eu une durée d'hospitalisation prolongée dont 4 pour une fuite aérique prolongée et 2 pour un hémothorax (137).

Graduellement, les séries rétrospectives publiées ont porté sur un nombre de patients de plus en plus grand, ce qui a favorisé l'adoption de cette technique par les chirurgiens thoraciques à travers le monde (138-142). C'est ce qui a mené à une première étude prospective multicentrique réalisée entre 1998 et 2001 par le *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB). Cette étude visait à confirmer la faisabilité et la sûreté de la lobectomie par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée (143). Un total de 127 patients ayant subi une lobectomie réalisée par 11 chirurgiens provenant de 6 centres ont été sélectionnés (143). Parmi les critères d'inclusion des patients, ceux-ci devaient être atteints d'un cancer non à petites cellules de stade I sans avoir nécessairement de confirmation par biopsie (143). Les résultats de cette étude ont montré la faisabilité et la sûreté de réaliser une lobectomie par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée (143). Parmi les 127 patients, seuls 3

patients sont décédés en périopératoire et 7 d'entre eux ont éprouvé 9 complications sévères (143). La durée médiane de drainage thoracique a atteint 3 jours (143). La définition la plus acceptée de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée représente une autre des contributions majeures de cette étude. Cette définition est encore celle qui est la plus utilisée de nos jours. Elle énonce qu'une chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée doit être sous assistance vidéo, avec une incision de travail au maximum de 8 centimètres, avec une dissection hilaire complète et sans utilisation de rétracteurs de côtes (143).

2.1.3 Issues cliniques : thoracoscopie versus thoracotomie

Les avantages anticipés de la thoracotomie ont été confirmés par plusieurs études populationnelles rétrospectives de grande envergure. En premier lieu, une analyse de la base de données de la *Society of Thoracic Surgeons* a été réalisée (144). Cette étude a analysé les lobectomies effectuées entre 2002 et 2007 par thoracoscopie ou thoracotomie. Sur les 6323 lobectomies éligibles, 1281 ont été réalisées par thoracoscopie. Après avoir appariés les patients en fonction d'un score de propension, deux groupes de 1281 patients avec des caractéristiques initiales similaires ont été comparés. Les résultats ont mis en évidence que les patients opérés par thoracoscopie avaient globalement moins de complications que ceux opérés par thoracotomie (34,7% vs 26,2%, $p < 0,0001$). Parmi les autres résultats, une durée d'hospitalisation postopératoire plus courte (médiane : 4 jours vs 6 jours, $p < 0,0001$) et une durée avec le drain thoracique plus courte (médiane : 3 jours vs 4 jours, $p < 0,0001$) ont été observées pour les patients avec thoracoscopie. En revanche, aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la mortalité postopératoire (144).

En second lieu, la *National Inpatient Sample Database* a aussi été utilisée pour comparer les issues cliniques postopératoires à court terme reliées à la thoracoscopie et à la thoracotomie (145). De 2007 à 2008, 68 350 lobectomies ont été pratiquées dont 10 554 par thoracoscopie. Un appariement avec un score de propension a été réalisé en utilisant un ratio de 3 patients par thoracotomie pour 1 patient par thoracoscopie. Un total de 10 173 lobectomies par thoracoscopie ont été analysées pour 30 886 lobectomies par thoracotomie. Les deux groupes possédaient des caractéristiques similaires à l'exception du diabète, lequel était plus prévalent chez les patients opérés par thoracoscopie. Cette

étude a montré qu'une diminution des complications postopératoires est associée à la thoracoscopie en comparaison avec la thoracotomie (46,5% vs 50,4%, p = 0,003). À l'instar de l'étude précédente, la durée d'hospitalisation a aussi été réduite avec la thoracoscopie (médiane : 5 jours vs 7 jours, p < 0,001). Par contre, la durée avec le drain thoracique n'a pas été évaluée. Aucune différence significative n'a été observée quant à la mortalité lors de l'hospitalisation (145).

En dernier lieu, la base de données de l'*European Society of Thoracic Surgeons* a été analysée pour comparer la thoracoscopie à la thoracotomie (146). Entre 2007 et 2013, 2721 lobectomies par thoracoscopie et 26 050 lobectomies par thoracotomie ont été pratiquées. À l'aide d'un score de propension, 2721 paires de patients ont été formées. Deux différences distinguaient les deux groupes; un nombre plus grand d'insuffisants rénaux chroniques et de patients atteints d'un cancer de stade moins avancé se retrouvaient dans le groupe opéré par thoracoscopie. Les résultats ont montré que la thoracoscopie est associée à une diminution du nombre de patients ayant éprouvé une complication (29,1% vs 31,7%, p = 0,0357). À nouveau, les résultats ont mis en lumière une durée d'hospitalisation plus courte (médiane : 6 jours vs 8 jours, p = 0,0003). Or, contrairement aux deux études précédentes, la thoracoscopie a aussi été associée à une diminution significative des décès lors de l'hospitalisation (1,0% vs 1,9%, p = 0,0201). Les analyses de sous-groupes exploratoires ont permis de constater que la diminution des complications semblait davantage présente chez les patients de plus de 70 ans (146).

2.1.4 Issues oncologiques : thoracoscopie versus thoracotomie

Sur le plan clinique, la thoracoscopie semble montrer plusieurs avantages en comparaison avec la thoracotomie. Toutefois, certains doutes persistent quant à la qualité oncologique des résections pulmonaires pratiquées avec la thoracoscopie. Ces doutes s'appuie sur une perception que la lymphadénectomie était moins appropriée par thoracoscopie étant donné que la proportion de patients ayant une surévaluation après la chirurgie au stade pathologique N1 ou N2 était supérieure par thoracotomie (147-149). Ainsi, certains auteurs ont suggérer que les avantages cliniques de la thoracoscopie pourraient se concrétiser au détriment d'une survie sans récurrence du cancer et d'une survie globale réduite. Par conséquent, plusieurs études ont été réalisées pour évaluer des issues oncologiques à long terme de la thoracoscopie et de la thoracotomie. Une de

ces études publiées par Yang et ses collègues en 2017 a évalué la survie à long terme chez tous les patients ayant eu une lobectomie pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade I en 2010 soit par thoracoscopie ou thoracotomie (150). Les données des patients provenaient de la *National Cancer Database*. Cette base de données contiendrait plus de 80% des nouveaux cas de cancer aux États-Unis. Sur 7114 patients, un total de 1548 patients ont été opérés par thoracoscopie. Dans la cohorte de base, la survie à 5 ans était supérieure chez les patients opérés par thoracoscopie (62,5% vs 66,0%, p = 0,026). Toutefois, des différences dans les caractéristiques initiales des patients subsistaient. Un appariement avec un score de propension a permis de former deux groupes similaires de 1464 patients. Ces deux groupes avaient respectivement une survie à 5 ans semblable (65,8% vs 66,3%, p = 0,92). Une des conclusions des auteurs est que la thoracoscopie n'est associée à aucun compromis sur le plan oncologique (150).

Une autre grande analyse de données a été réalisée pour l'évaluer l'impact de la thoracoscopie sur la survie à long terme des patients opérés pour un cancer du poumon (151). Ils ont analysé la *Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database* entre 2002 et 2013 dans une étude rétrospective de non-infériorité. Les patients sélectionnés avaient plus de 65 ans et avaient subi une lobectomie pour un cancer du poumon de stade clinique I. Ils ont sélectionné 10 597 patients incluant 4448 patients opérés par thoracotomie et 6149 patients par thoracoscopie. Deux groupes de patients ont été formés; ceux opérés avant 2009 et ceux opérés à partir de 2009. L'analyse des données brutes a mis en évidence que le risque de décès après une opération par thoracoscopie comparé à celui de la thoracotomie était similaire avant 2009 (« hazard ratio » : 0,97, p = 0,62) et inférieur à partir de 2009 (« hazard ratio » : 0,84, p < 0,001). Par contre, plusieurs caractéristiques initiales des patients favorisaient la thoracoscopie comme une meilleure fonction pulmonaire ou moins de comorbidités. Par un appariement avec un score de propension incluant uniquement les patients opérés à partir de 2009, 2901 paires de patients ont été formées. Ces paires détenaient des caractéristiques initiales bien balancées. La survie à 5 ans des patients opérés par thoracoscopie s'est avérée supérieure à celle des patients opérés par thoracotomie (68,6% vs 64,8%, p = 0,003). Ensuite, une analyse brute a été conduite et une analyse avec appariement des patients avec un cancer de stade pathologique I. Des résultats similaires aux analyses précédentes ont été obtenus. En effet, dans l'analyse brute des patients avec un cancer

de stade pathologique I, la thoracoscopie a réduit le risque de décès en incluant tous les patients sans tenir compte de la division en deux temps. Par la suite, dans l'analyse avec appariement, la thoracoscopie était non-inférieure à la thoracotomie pour la survie à 4 ans. Cette étude de grande envergure a permis de montrer que la thoracoscopie ne compromet pas l'efficacité oncologique des résections pulmonaires (151). Plusieurs autres études ont montré une survie à long terme égale ou supérieure associée à la thoracoscopie comparée à la thoracotomie (152-156).

Tout compte fait, en raison des avantages à court terme de la thoracoscopie et de l'absence d'évidence de compromis oncologique chez des patients atteints de cancers de stades précoces, la thoracoscopie est maintenant l'approche indiquée pour les opérations de cancer pulmonaire de stade I ou II (40, 41).

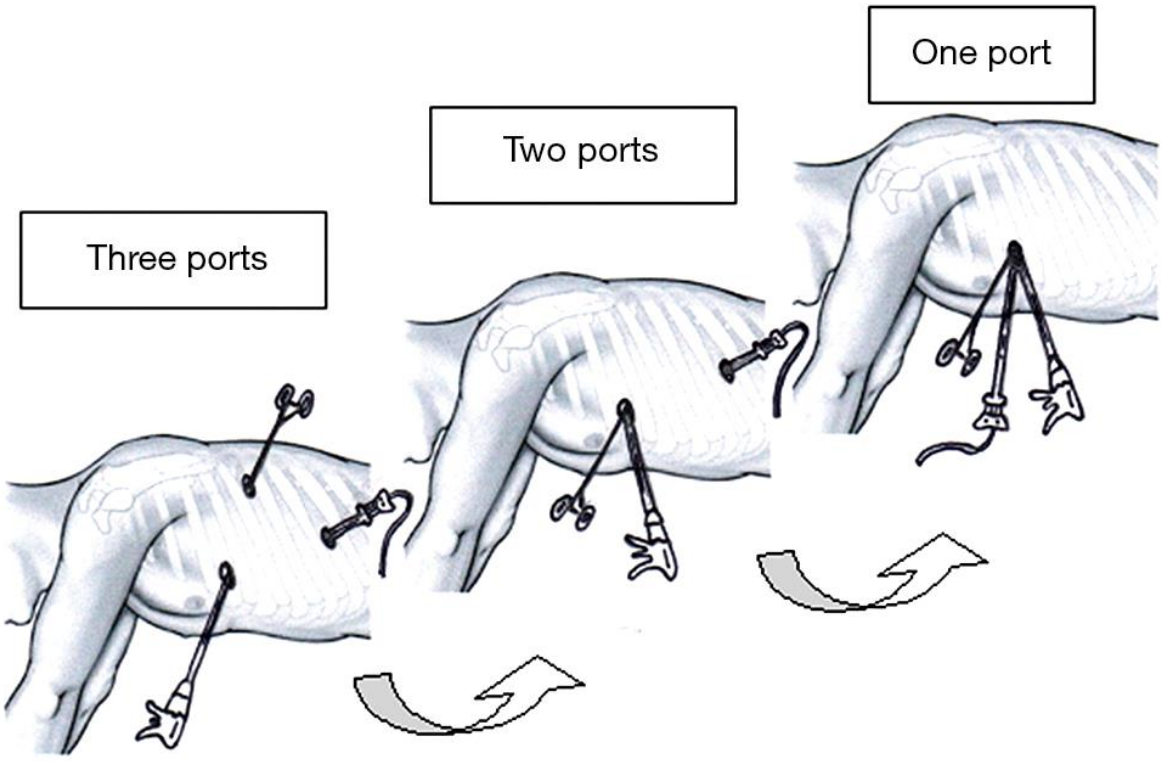
2.1.5 Thoracoscopie uniportale

Devant les résultats prometteurs de la chirurgie minimalement invasive, certains chirurgiens ont voulu être encore moins invasifs pour améliorer davantage la récupération des patients sans nuire à leur pronostic oncologique. C'est pourquoi certains chirurgiens ont commencé à utiliser moins des 3 ou 4 incisions utilisées traditionnellement pour une résection pulmonaire thoracoscopique. Onaitis et ses collègues ont été parmi ces précurseurs et ont publié une série de résections anatomiques majeures où ils ont utilisé majoritairement que deux incisions (157). Il y avait une incision pour le thoracoscope au 7^{e} ou 8^{e} espace intercostal et une incision de travail au 5^{e} espace intercostal. Dans cette série de 500 patients, seulement 8 (1,6%) cas ont dû être convertis en thoracotomie. La durée médiane avec le drain thoracique était de 3 jours tout comme la durée d'hospitalisation postopératoire. Peu de complications ont été signalées. Également, toutes les résections comportaient des marges négatives. En résumé, cette étude a montré la faisabilité et la sûreté de procéder à des résections pulmonaires majeures par une technique à seulement deux incisions (157).

L'étape suivante s'est traduite par la réalisation de résections pulmonaires à l'aide d'une seule incision. En plus de vraisemblablement réduire le taux de complications et la durée de séjour, un autre avantage théorique de cette technique serait de diminuer le nombre

de nerfs intercostaux blessés pour ainsi réduire la douleur du patient. Avec cette technique, comparée à la chirurgie par deux incisions, la caméra se retrouve dans l'incision de travail tout comme les instruments pour réaliser la résection pulmonaire (Figure 8) (158). Cette technique se nomme aujourd'hui chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale. Rocco et ses collègues ont publié la première série de 15 résections pulmonaires en utilisant cette technique. Cette série comprenait exclusivement des résections mineures et non anatomiques soient des résections cunéiformes communément désignées en anglais sous le nom de « wedge » (159). Cependant, aucune de ces résections n'a été effectuée pour un cancer du poumon. Il s'agissait plutôt de chirurgies pour le traitement d'un pneumothorax dans 5 cas et le diagnostic d'une maladie pulmonaire interstitielle dans 10 cas. Les résultats ont montré une récupération rapide des patients (159).

Figure 8: Évolution de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée traditionnelle jusqu'à la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale.



Référence: Passera E, Rocco G. From full thoracotomy to uniportal video-assisted thoracic surgery: lessons learned. Journal of visualized surgery. 2017;3:36.

C'est en 2010 que la première lobectomie par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale a été pratiquée (160). Le Dr Diego Gonzalez-Rivas a procédé à la résection d'un lobe inférieur gauche par une seule incision de 4 cm au 5^{e} espace intercostal. Il a aussi réalisé une lymphadénectomie où 9 ganglions lymphatiques ont été prélevés au total. Le résultat pathologique obtenu était une tumeur carcinoïde. La patiente n'a pas eu de complications et le drain thoracique a été retiré au deuxième jour postopératoire. Par conséquent, la patiente a eu son congé d'hôpital après 2 jours d'hospitalisation (160).

En 2013, une première série de résections majeures par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale a été publiée (161). Elle avait pour but de décrire les 2 ans d'expérience du Dr Gonzalez-Rivas avec la thoracoscopie uniportale. Cette série d'opérations réalisées majoritairement par un seul chirurgien se constituait de 97 lobectomies et 5 pneumonectomies. Parmi ces opérations, il n'y en a que 5 qui n'ont pu être terminées par thoracoscopie uniportale. En effet, 3 opérations ont nécessité une conversion en thoracotomie et 2 autres opérations ont requis une deuxième incision. En postopératoire, 14 patients ont subi une complication dont 8 ont expérimenté une fuite aérique prolongée. De plus, la durée médiane avec le drain thoracique s'est établie à 2 jours et la durée médiane d'hospitalisation à 3 jours (161). En somme, les résultats de cette étude ont révélé que la lobectomie par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale est faisable et sécuritaire pour le patient.

Depuis 2013, plusieurs études comparant la chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale à la chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée multiportale ont été publiées (162-165). Parmi celles-ci, certaines études ont eu recours à une analyse par appariement avec un score de propension avec pour objectif de contrôler l'influence des différences entre les caractéristiques des patients ayant une résection par thoracoscopie uniportale et celles des patients ayant une résection par thoracoscopie multiportale. Une de ces études basées sur un appariement avec un score de propension a été publiée en 2015 par Shen et ses collègues (162). Cette étude rétrospective comportait 411 patients consécutifs ayant eu une lobectomie pour un cancer du poumon non à petites cellules entre octobre 2013 et octobre 2014 en Chine. Parmi ces 411 lobectomies, 115 ont été réalisées par thoracoscopie uniportale et 296 par thoracoscopie multiportale. Cette

dernière technique procédait par 3 incisions. Les 15 premiers patients dans le groupe de la thoracoscopie uniportale ont été retirés de l'échantillon pour réduire l'impact de la courbe d'apprentissage. Un total de 100 paires de patients après l'appariement ont été constituées. Pour ces deux groupes, les caractéristiques initiales n'étaient pas significativement différentes. Pour ces paires de patients, les issues cliniques à court terme ont été comparées. Dans le groupe des résections par thoracoscopie uniportale, une résection a requis une nouvelle incision et une autre a requis une conversion en thoracotomie. Dans le groupe des résections par thoracoscopie multiportale, deux résections ont dû être converties en thoracotomie. Le taux de conversion en thoracotomie n'était pas significativement différent entre les deux groupes (1% vs 2%, p = 1,00). Quant à la durée d'opération, elle était similaire au total entre les deux groupes (moyenne : 95,3 minutes vs 98,8 minutes, p = 0,13). Cependant, ils ont aussi analysé la durée de l'opération en deux étapes, soit la durée pour effectuer la lobectomie et la durée pour effectuer la lymphadénectomie. Ils ont remarqué que la lobectomie était plus courte par thoracoscopie uniportale (moyenne : 65,7 minutes vs 81,3 minutes, p < 0,001) tandis que la lymphadénectomie était plus longue par thoracoscopie uniportale (moyenne : 29,6 minutes vs 17,4 minutes, p < 0,001). Il n'y a pas eu de différences significatives dans la quantité de saignement, le nombre de ganglions lymphatiques évalués, la durée d'hospitalisation, les complications et la mortalité (162).

En 2016, une revue systématique et méta-analyse a été menée pour déterminer l'influence de la thoracoscopie uniportale sur le taux de conversion en thoracotomie, la durée de l'opération, la quantité de saignement, le taux de complications, la durée avec le drain thoracique, la durée d'hospitalisation et la mortalité (166). Tous les articles comparant la thoracoscopie uniportale à la thoracoscopie multiportale pour traiter le cancer du poumon jusqu'en janvier 2016 ont été inclus dans cette revue. Au total, l'éligibilité de 617 articles a été évaluée. Sur ce nombre, 8 articles ont correspondu aux critères établis, dont 3 articles basés sur un appariement avec un score de propension. L'analyse des 8 articles a révélé que la thoracoscopie uniportale était associée à une plus courte durée d'hospitalisation, plus courte durée avec le drain thoracique et à un taux moins élevé de complications. La thoracoscopie uniportale comportait des résultats similaires à la thoracoscopie multiportale pour le taux de conversion en thoracotomie, la durée de l'opération, la quantité de saignement et la mortalité à 30 jours. Par contre, en

analysant uniquement les études ayant utilisé un appariement avec un score de propension, aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces deux techniques pour toutes les issues cliniques décrites précédemment. En conséquence, il appert que la thoracoscopie uniportale serait une technique associée à des résultats cliniques potentiellement prometteurs. Or, à ce jour, les évidences scientifiques de haute qualité font encore défaut pour être en mesure de s'avancer de façon solide sur ses avantages par rapport aux issues cliniques à court terme (166).

La douleur représente un des autres aspects qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation dans les deux études citées précédemment. Sur une base théorique, la thoracoscopie uniportale pourrait être moins douloureuse étant donné que moins de nerfs intercostaux sont blessés pour procéder aux incisions. Dai et ses collègues, dans une étude publiée en 2016, se sont intéressés à cet aspect (164). Dans une étude rétrospective de patients opérés par lobectomie entre janvier 2013 et juin 2015, 143 patients ont été recrutés. Parmi ceux-ci, 66 patients ont été opérés par deux incisions et 77 par une seule incision. Ils ont formé 63 paires de patients avec aucune différence significative entre leurs caractéristiques initiales. Entre autres, les résultats de cette étude ont mis en évidence que le score moyen sur l'échelle visuelle analogue de douleur était réduit au 1er jour postopératoire et au 3^{e} jour postopératoire avec la thoracoscopie uniportale. Ils ont aussi obtenu un score de satisfaction moyen supérieur avec la thoracoscopie uniportale (164). Même s'il s'agit d'une étude rétrospective comptant un nombre limité de patients, selon toute vraisemblance, il ressort que la douleur pourrait effectivement être réduite avec la thoracoscopie uniportale.

Néanmoins, un essai clinique randomisé unicentrique a été réalisé en Espagne entre 2013 et 2015 pour déterminer si la thoracoscopie uniportale causait moins de douleur que la thoracoscopie multiportale (165). Au total, ils ont évalué 131 patients. Parmi ceux-ci, 106 patients ont été inclus dans l'étude et répartis en deux groupes. Le groupe de la thoracoscopie uniportale comptait 51 lobectomies tandis que celui de la thoracoscopie multiportale 55 lobectomies. En raison d'un faible échantillon, ils ont combiné les patients opérés par 2 et 3 incisions dans le groupe de thoracoscopie multiportale. Par contre, il

importe de préciser que les 106 patients ont eu un cathéter paravertébral. Les résultats obtenus n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes. Le score médian sur l'échelle visuelle analogue de douleur à chacun des 3 premiers jours, la quantité médiane de morphine utilisée à chacun des premiers jours et la durée médiane avec le cathéter paravertébral n'étaient pas différents entre chaque groupe. Également, la durée avec le drain thoracique et la durée d'hospitalisation n'affichaient pas d'écarts significatifs sur le plan statistique entre chaque groupe. Tout compte fait, malgré sa petite taille d'échantillon, la thoracoscopie uniportale ne s'est pas montrée supérieure à la thoracoscopie multiportale pour réduire la douleur des patients lors de cet essai clinique randomisé (165).

En résumé, la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale semble avoir de potentiels avantages cliniques. Le niveau d'évidence scientifique demeure relativement peu élevé puisque les résultats des diverses études ne vont pas tous dans la même direction et que la plupart consistent en des études de cohortes rétrospectives de populations hétérogènes. Pour confirmer ou infirmer les bénéfices de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale, d'autres évidences de bonne qualité sont requises. De plus, comme toute nouvelle technique moins invasive de résection pulmonaire, il existe une crainte que la qualité oncologique de la résection pulmonaire soit affectée négativement par la thoracoscopie uniportale comparée à la thoracoscopie multiportale. Ce désavantage potentiel pourrait contribuer à réduire l'utilité de la thoracoscopie uniportale dans les cas de traitement des cancers du poumon non à petites cellules. Ce désavantage pourrait se répercuter sur la survie des patients à long terme et la survie sans récurrence. Comme la thoracoscopie uniportale est une technique émergente, il n'est pas encore possible d'évaluer la survie à long terme des patients ou les taux de récurrence étant donné que les durées de suivi des différentes études ne sont pas encore assez longues.

Il est toutefois possible d'évaluer la qualité de la chirurgie réalisée selon différents critères ayant montré leur influence positive ou négative sur le pronostic des patients. La

prochaine section présentera différents critères de qualité pour une résection oncologique pulmonaire.

2.2 Qualité d'une résection

2.2.1 Type de chirurgie

Il existe deux classes de résections pulmonaires pour un cancer du poumon : la résection anatomique et la résection non-anatomique. Une résection est considérée anatomique loraque la bronche, la veine et l'artère reliées à la portion de poumon réséqué sont disséquées et sectionnées séparément. La résection anatomique est supérieure à la résection non anatomique dans le traitement du cancer du poumon quand le patient peut tolérer les deux procédures. La résection anatomique est favorisée par rapport à la résection non anatomique, car elle améliore notamment la survie à long terme des patients (167). En effet, la résection anatomique est le traitement standard des cancers du poumon précoces selon les lignes directrices actuelles (40, 41). Les premières procédures pour réaliser une résection anatomique étaient traditionnellement la pneumonectomie et la lobectomie. De nos jours, la segmentectomie anatomique est une résection anatomique de plus en plus réalisée. La lobectomie demeure toutefois la résection pulmonaire la plus couramment pratiquée pour le traitement du cancer du poumon.

2.2.2 Marge de la résection

Il est maintenant établi que le facteur ayant la plus grande influence sur le pronostic après une résection pulmonaire demeure la présence de cancer au niveau d'une des marges du spécimen. Cela s'explique par la forte probabilité qu'il reste des cellules cancéreuses dans le corps du patient lorsque la présence de cancer se situe au niveau d'une des marges du spécimen. Les marges d'une résection pulmonaire peuvent être classifiées en 3 catégories :

- R0 : il n'y a pas de cancer microscopiquement au niveau des marges du spécimen.
- R1 : il y a présence de cancer que microscopiquement au niveau des marges du spécimen.

- R2 : il y a présence de cancer macroscopiquement au niveau des marges du spécimen (168).

Le pronostic est réduit d'autant plus que la marge est envahie par le cancer. En effet, une marge R1 est associée à une survie plus courte comparée à une marge R0 et une marge R2 est associée à une survie plus courte comparée à une marge R1 (169, 170).

En 2016, Osarogiagbon et ses collègues ont publié une analyse de la survie associée à la présence d'une marge positive sur le spécimen réséqué (169). Ils ont évalué les 112 998 résections pour un cancer du poumon non à petites cellules entre 2003 et 2011 dans la base de données *US National Cancer Data Base*. Parmi ces patients, 5335 (4,7%) avaient une marge positive microscopique (R1) ou macroscopique (R2). Il y avait 57% des marges positives qui étaient R1, 4% des marges positives qui étaient R2 et les 39% restant étaient des marges positives non spécifiées. Ils ont évalué la survie globale à 5 ans et ils ont montré que la survie était significativement réduite chez les patients avec une marge positive (58,5% vs 33,8%, p = 0,001). Cette différence persistait, peu importe le stade T, la taille de la tumeur ou le stade global du cancer. Il y avait aussi une différence de survie lorsqu'elle était évaluée à 1 an ou à 3 ans. Finalement, la différence de survie était aussi présente lors de la comparaison des patients avec une marge positive microscopique et ceux avec des marges négatives (169).

2.2.3 Technique pour effectuer la lymphadénectomie

La lymphadénectomie consiste en l'évaluation histologique des ganglions lymphatiques pour déterminer s'ils sont envahis par des cellules tumorales. Cette évaluation sert à déterminer le stade N de la tumeur, lequel a un impact majeur sur le pronostic des patients. Il existe deux techniques pour évaluer si un ganglion lymphatique est envahi par le cancer : l'échantillonnage et la dissection. L'échantillonnage consiste en l'aspiration d'au moins un ganglion lymphatique et ensuite son évaluation histopathologique. La dissection consiste en l'excision du tissu au complet contenant les ganglions lymphatiques et ensuite en son évaluation histopathologique.

Ces deux techniques ont été comparées dans un grand essai clinique randomisé publié en 2011 par le *American College of Surgeons Oncology Group* (171). Ils ont recruté des patients avec un stade clinique T1 ou T2 et N0 ou N1 et sans adénopathies hilaires. Ces patients avaient tous fait l'objet d'une évaluation ganglionnaire systématique par échantillonnage. Ensuite, les patients ont été randomisés en deux groupes; l'un ayant fait l'objet d'une autre évaluation ganglionnaire par dissection et l'autre groupe, n'ayant eu aucune autre évaluation ganglionnaire que celle reçue initialement. En 1999 et 2004, 1111 patients ont été recrutés en provenance de 63 centres à travers les États-Unis. Au final, 1023 ont été inclus dans l'analyse statistique soient 498 patients randomisés pour être seulement échantillonnés et 525 patients randomisés pour la dissection. Les caractéristiques initiales des patients dans chaque groupe étaient bien balancées. Il y a 4% des patients qui ont été randomisés pour la dissection et où des métastases ganglionnaires supplémentaires ont été trouvées chez des patients avec absence de métastases à l'échantillonnage ganglionnaire. Après une durée de suivi médiane de 6,5 années, la survie médiane pour le groupe de l'échantillonnage s'élevait à 8,1 ans tandis que celle du groupe avec dissection était de 8,5 ans, et ce, sans différence statistiquement significative ($p = 0,25$). La survie à 5 ans sans récurrence était similaire entre les deux groupes soit 69% et 68% respectivement pour le groupe échantillonnage et celui de la dissection ($p = 0,92$). L'évaluation ganglionnaire par dissection semble donc diminuer la proportion de ganglions faux négatifs sans améliorer la survie globale ou la survie sans récurrence si la technique d'échantillonnage utilisée est systématique. Il importe toutefois de mentionner que la grande majorité des patients analysés dans cette étude avaient un cancer de stade I et qu'il convient d'être prudent avant d'appliquer ces résultats à des patients atteints de cancers de stade II ou plus (171).

Plusieurs études rétrospectives ou prospectives ont été publiées et les résultats ne sont toujours pas unanimes (172-176). Une revue systématique et méta-analyse d'essais cliniques randomisés s'est penchée sur le sujet en 2017 (177). Un total de 11 articles rapportant les résultats de 5 études ont été inclus dans l'analyse. Entre autres, cette méta-analyse inclut l'étude du *American College of Surgeons Oncology Group*. Les résultats de la méta-analyse indiquent que la survie globale est améliorée suite à l'évaluation ganglionnaire par dissection comparée à l'échantillonnage. Le « hazard ratio » combiné est de 0,78 avec un intervalle de confiance à 95% variant entre 0,69 et 0,89. Toutefois,

l'évaluation ganglionnaire par dissection était associée à plus de complications. En interprétant ces résultats, il est important de prendre en considération que l'analyse du risque de biais des études incluses dans la méta-analyse révèle qu'il y a un haut risque de biais (177).

Tout compte fait, la technique optimale pour procéder à la lymphadénectomie est toujours controversée. Toutefois, selon les lignes directrices actuelles, l'évaluation ganglionnaire par échantillonnage ou par dissection est recommandée pour le traitement des cancers de stade I ou II (40, 41). Bien que les deux techniques soient acceptées et recommandées, il est possible qu'il existe un avantage sur la survie avec l'évaluation ganglionnaire grâce à la dissection pour le traitement des cancers de stade II ou plus (41).

2.2.4 Étendue de la lymphadénectomie

Il est important d'effectuer une lymphadénectomie efficace chez les patients avec un cancer du poumon pour évaluer leur stade de façon rigoureuse et être en mesure de déterminer le pronostic des patients avec précision et de bien adapter leur traitement. Par contre, il n'y a pas que la technique utilisée qui influence l'efficacité de la lymphadénectomie. Son étendue est importante, car s'il n'y a pas suffisamment de stations ganglionnaires biopsiées, il sera impossible d'avoir une évaluation complète du stade du patient. Depuis 1996, il était recommandé de procéder à une dissection ganglionnaire systématique, peu importe le stade du patient (178). Cette technique est réalisée en deux étapes. La première étape consiste à exciser tout le gras médiastinal et d'y évaluer tous les ganglions qui y sont compris. Également, tous les tissus médiastinaux devraient être disséqués complètement. Il devrait donc y avoir au minimum 3 stations ganglionnaires évaluées, dont la station sous-carénale. La deuxième étape porte sur l'évaluation des ganglions lymphatiques hilaires et intrapulmonaires (178). Il est important d'évaluer les stations médiastinales pour tous les patients, car des « skip metastasis » peuvent être trouvées chez certains d'entre eux (179). Il s'agit de métastases médiastinales chez des patients qui n'ont pas d'autres métastases ganglionnaires hilaires ou intrapulmonaires et qui étaient considérés au stade N0 avant l'évaluation médiastinale.

Par ailleurs, un autre aspect est à considérer, il a été rapporté que la localisation des métastases ganglionnaires médiastinales pourrait être spécifique au lobe pulmonaire touché par le cancer du poumon (180). Dans ce contexte, certains chirurgiens se sont demandé si la dissection ganglionnaire systématique était vraiment nécessaire et dans quelle mesure une dissection ganglionnaire spécifique reliée au lobe avec le cancer pourrait être suffisante sans affecter la qualité oncologique de la résection et la survie à long terme des patients (181). Cette technique de lymphadénectomie se nomme aujourd'hui dissection ganglionnaire lobe spécifique.

Plusieurs séries ont évalué l'influence sur la survie globale à long terme de la dissection ganglionnaire lobe spécifique en comparaison à la dissection ganglionnaire systématique. Une de celles-ci a été réalisée au Japon et publiée en 2017. Cette étude rétrospective a évalué 488 patients ayant eu une lobectomie pour un cancer au maximum de stade clinique T2b et N1 (182). Ces patients en provenance de 10 hôpitaux japonais ont été opérés entre 2005 et 2007. Ils ont été divisés selon les 3 groupes suivants : dissection ganglionnaire systématique (190 patients), dissection ganglionnaire lobe spécifique (145 patients) et une lymphadénectomie par échantillonnage (153 patients). La proportion de patients dont leur stade pathologique est passé à N2 et la survie à 5 ans constituaient les issues cliniques principales à l'étude. Plusieurs caractéristiques initiales des patients n'étaient pas équilibrées entre les groupes. Dans l'analyse brute, une plus grande proportion de patients s'est retrouvée avec un stade pathologique N2 dans le groupe de la dissection ganglionnaire systématique. Ce résultat suggère que la dissection ganglionnaire systématique serait plus efficace pour détecter les métastases aux ganglions médiastinaux. Aucune différence dans la survie à 5 ans n'a été observée entre les différents groupes ($p = 0,552$). Une analyse par appariement avec un score de propension entre les groupes dissection ganglionnaire systématique et dissection ganglionnaire lobe spécifique a ensuite été menée. Cette analyse appariée a été réalisée afin de réduire l'influence du déséquilibre entre certaines caractéristiques initiales des patients des deux groupes. Après l'appariement, seuls 49 patients ont été inclus dans chaque groupe avec des caractéristiques initiales équilibrées. Les résultats des analyses appariées ont montré une proportion de patients avec un stade pathologique N2 de 8,2% dans chacun des groupes ($p = 0,779$). Il n'y avait pas de différence significative pour la survie à 5 ans entre les deux groupes (73,5% vs 75,3%, $p = 0,977$). En conclusion, cette

étude révèle que la dissection ganglionnaire lobe spécifique pourrait être aussi efficace que la dissection ganglionnaire systématique (182). Certaines autres séries ont montré des résultats similaires en utilisant la dissection ganglionnaire lobe spécifique comparée à la dissection ganglionnaire systématique (183-186). Quant aux complications, il ne semble pas y avoir de grand avantage à réaliser une dissection ganglionnaire lobe spécifique comparée à une dissection ganglionnaire systématique (184, 185).

2.2.5 Ganglion médiastinal le plus haut

Un autre critère de qualité de la résection d'un cancer à considérer porte sur la présence de métastases au plus haut ganglion médiastinal réséqué. Initialement, ce critère a été relativement controversé en raison de son absence de valeur pronostique indépendante. Dans une étude publiée en 1998, le *Canadian Lung Oncology Group* a réévalué les données des rapports de chirurgies et de pathologies d'un essai clinique randomisé visant à comparer la tomodensitométrie à la médiastinoscopie pour la stadification du cancer du poumon (187). Parmi les 685 patients randomisés, ceux ayant eu un cancer du poumon non à petites cellules avec une résection pulmonaire à visée curative par thoracotomie ont été inclus. Il est important de préciser que les auteurs ont fixé la valeur de signification statistique alpha à 0,01 en raison de la multitude de comparaisons dans l'étude. La régression logistique multivariée a permis d'évaluer l'influence des facteurs de risque de récurrence à 3 ans et d'identifier uniquement deux variables prédictives à savoir le stade N et la taille de la tumeur. La présence d'une marge positive ou d'invasion du ganglion médiastinal le plus haut n'a pas été retenue comme des variables prédictives de récurrence à 3 ans. Par contre, seuls 62 patients de cette cohorte possédaient un stade pathologique N2 au moment de la chirurgie et la survie des patients n'a pas été évaluée (129).

En dépit des résultats de l'étude précédente, certaines études ont trouvé des résultats différents (188, 189). Entre autres, une étude a évalué les 2783 lobectomies ou pneumonectomies d'une institution entre 1999 et 2005 (188). Un total de 549 patients étaient éligibles avec un stade pathologique N2 et un résultat pathologique pour le ganglion le plus haut. L'issue principale à l'étude consistait à évaluer l'association entre un ganglion médiastinal le plus haut positif et la survie à 5 ans. Les patients avec le ganglion le plus haut positif avaient une survie globale à 5 ans de 13% comparée à 29%

pour ceux qui en étaient exempts. En utilisant un modèle de régression logistique multivarié, le ganglion le plus haut positif s'avérait être une des variables prédictives de la survie à 5 ans ($p < 0,0001$). Les résultats étaient aussi significatifs sur le plan statistique en stratifiant pour le côté de l'opération ou la présence de « skip metastasis ». Contrairement à l'étude précédente, cette analyse de 549 patients semble montrer une forte association entre un ganglion médiastinal le plus haut positif et la survie à 5 ans (188). Par conséquent, bien qu'il soit plus controversé, le ganglion médiastinal le plus haut positif est encore considéré comme un critère de qualité d'une résection pulmonaire pour un cancer du poumon non à petites cellules (41).

2.2.6 Extension extracapsulaire des ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont entourés d'une capsule. Cependant, chez certains patients avec invasion des ganglions lymphatiques, il est possible que les cellules tumorales aient une extension hors de cette capsule. Cet aspect est considéré comme un facteur de mauvais pronostic. Une revue systématique et méta-analyse a récemment été publiée sur ce sujet (190). Ils ont sélectionné les études de cohortes prospectives ou rétrospectives comparant le pronostic des patients avec extension extracapsulaire ganglionnaire versus ceux sans extension extracapsulaire. Au total, 930 articles ont été évalués dont 13 qui ont finalement été inclus dans l'analyse. Cela représentait un total de 1709 patients, dont 573 avec extension extracapsulaire. La durée de suivi médiane était de 60 mois. Les risques relatifs ou les « hazard ratio » ont été combinés. Les risques de décès de 10 études ont été regroupés et cela a permis de montrer que l'extension extracapsulaire était associée à un risque relatif de 1,39 (IC : 1,18 – 1,65, $p < 0,0001$). Ce résultat est toutefois associé à une grande hétérogénéité statistique. Pour le risque de récurrence, la combinaison des risques de trois études a donné un risque relatif de 1,32 (1,04 – 1,68, $p = 0,02$). Pour les « hazard ratio », les résultats se sont avérés également significatifs bien qu'il y a eu moins d'études rapportant leurs résultats par des « hazard ratio » (2 études pour la survie globale et 3 études pour les récurrences). Cette revue systématique publiée en 2018 semble donc confirmer la valeur pronostique de l'extension extracapsulaire ganglionnaire (190).

2.2.7 Cytologie maligne du liquide pleural ou péricardique

En général, la présence d'un épanchement pleural ou péricardique malin est un critère pour ne pas opérer les patients, car le pronostic devient alors très sombre avec ou sans résection pulmonaire. Les cancers avec un épanchement pleural ou péricardique positif sont même classés M1a, ce qui est associé au stade IVA dans la 8^{e} classification du TNM (69, 71). Le stade IVA est associé à une survie de moins de 10% à 5 ans (71). En fait, il n'est pas possible aujourd'hui d'offrir un traitement curatif à un patient ayant un cancer de stade IVA. Toutefois, même si ce n'est pas indiqué, il est possible qu'un patient avec un épanchement pleural ou péricardique malin ait eu une résection pulmonaire pour une raison ou une autre. Comme il est impossible de retirer complètement les cellules tumorales de la cavité pleurale durant la résection pulmonaire en présence d'un épanchement pleural ou péricardique malin, l'absence d'un épanchement pleural ou péricardique malin est nécessaire pour assurer une bonne qualité de résection pulmonaire. Certaines séries ont tout de même évalué la survie suite à une résection pulmonaire d'un patient ayant un épanchement pleural malin (191, 192). Une série publiée en 2012 a étudié entre autres la survie globale médiane et la survie à 5 ans de patients avec un épanchement pleural malin sans avoir de nodule pleural. Les résultats obtenus étaient respectivement de 26,1 mois et de 37,7% (192). Comme la résection pulmonaire n'est pas indiquée chez les patients avec un épanchement pleural malin (191, 193), plusieurs autres séries ont évalué la présence d'un épanchement pleural sur la survie de patients n'ayant pas eu de résection pulmonaire (69, 194). Cette survie était de très courte durée. Il est donc important de confirmer l'absence d'un épanchement pleural malin afin de réaliser une résection pulmonaire de qualité. Les séries ayant évalué l'influence sur la survie de la présence d'un épanchement péricardique malin ont eu des conclusions similaires; une survie grandement réduite qu'il y ait eu ou non une résection pulmonaire.

2.2.8 Cytologie maligne au lavage pleural

Même en l'absence d'épanchement pleural, un chirurgien peut introduire de l'eau dans la cavité pleurale pour ensuite l'aspirer et la faire analyser en cytologie. Cette technique se nomme lavage pleural. La présence d'une cytologie maligne au lavage pleural est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. En effet, elle entraîne plus de récurrences et une survie globale réduite à 5 ans. Plusieurs études ont étudié l'influence d'une cytologie maligne au lavage pleural (195-200). Entre autres, *l'International Pleural Lavage Cytology Collaborators* ont évalué tous les patients ayant eu un lavage pleural au

cours d'une résection d'un cancer du poumon non à petites cellules dans la *Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry database* en 2004 (197). Parmi les 11 073 patients ayant eu une résection pulmonaire en 2004, 4171 ont subi un lavage pleural dont 217 (5,2%) patients avec une cytologie maligne au lavage pleural. Concernant la survie globale à 5 ans, pour ceux avec une cytologie positive au lavage pleural, elle était de 44,5% comparée à 72,8% pour ceux ayant eu une cytologie négative au lavage pleural ($p < 0,0001$). Quant à l'incidence cumulée de récurrence à 5 ans, elle était de 65% pour ceux avec une cytologie positive au lavage pleural tandis qu'elle était de 29,2% pour ceux avec une cytologie négative au lavage pleural ($p < 0,0001$). Dans l'analyse multivariée ajustée notamment pour le stade des patients, les résultats sont demeurés similaires. Les résultats ont démontré qu'une augmentation d'un échelon du stade T pour les patients ayant eu une cytologie positive au lavage pleural éliminait la différence de survie entre les patients avec une cytologie positive ou négative au lavage pleural. Pour cette raison, les auteurs ont proposé d'augmenter le stade T d'un échelon lorsque la cytologie au lavage pleural était positive. Ce changement n'a toutefois pas été adopté dans la 8^{e} classification du TNM publiée dans les années suivant cette étude (197).

L'International Pleural Lavage Cytology Collaborators a conduit une méta-analyse de données individualisées sur la valeur pronostique d'une cytologie positive au lavage pleural au moment de la résection pulmonaire (195). Ils ont identifié 31 publications provenant de 22 centres à travers le monde. Parmi ceux-ci, 11 centres ont fourni leurs données de patients individualisées pour l'analyse statistique de cette étude. Les 11 centres se situaient en Europe ou en Asie dont 6 de ces centres au Japon. Au total, ils ont obtenu les données de 8763 patients ayant eu une cytologie au lavage pleural, dont 511 (5,8%) patients où elle était positive. La durée de suivi médiane était de 3,3 ans. Grâce à un modèle de régression multivarié de Cox, l'analyse de la survie a révélé qu'une cytologie positive au lavage pleural était un facteur de risque indépendant de décès (« Hazard ratio » (intervalle de confiance) : 1,465 (1,290-1,665)). En conclusion, comme dans l'article précédent, ils ont mentionné qu'une cytologie positive au lavage pleural était similaire à l'augmentation d'un échelon du stade T (195).

En conclusion, plusieurs facteurs de risque indépendants concernant la qualité d'une résection pulmonaire peuvent influencer le pronostic des patients. En 2005, une définition pour qualifier la qualité d'une résection a donc été établie par *l'International Association for the Study of Lung Cancer* (168). Cette définition regroupe l'ensemble des critères mentionnés dans cette section précédemment et sera décrite dans la section suivante.

2.3 Définition officielle de la qualité d'une résection pulmonaire

2.3.1 Définition

Une des premières définitions d'une résection complète en oncologie consistait en la présence de marges négatives microscopiquement et en l'absence de métastase à distance (201). Toutefois, cette définition était controversée et jugée insuffisante par plusieurs auteurs (187). Par conséquent, plusieurs groupes de recherche ont proposé leur propre définition d'une résection complète (202-206). Il devenait nécessaire de standardiser la qualité d'une résection oncologique pulmonaire afin d'être en mesure de bien évaluer le pronostic du patient et d'adapter les traitements à administrer. C'est pourquoi, en 2005, l'*International Association for the Study of Lung Cancer Staging Committee* a établi une définition de la qualité d'une résection (168). Contrairement aux autres définitions, ils ont classifié la qualité d'une résection oncologique pulmonaire en trois catégories soient les résections complètes, les résections incertaines et les résections incomplètes.

La définition de la résection complète (R0) a été établie pour qualifier une résection où il n'y a aucune évidence ou suspicion de tumeur résiduelle dans le corps du patient (168). Ceci correspond au meilleur niveau de qualité de résection qu'il est possible d'atteindre. Pour avoir une résection complète, tous les éléments suivants doivent être présents : les marges de résection doivent être négatives microscopiquement, une dissection ganglionnaire systématique ou lobe spécifique doit avoir été réalisée, absence d'extension extracapsulaire des ganglions retirés à part du spécimen et le ganglion médiastinal le plus haut doit être négatif. La dissection ganglionnaire lobe spécifique doit inclure au moins 6 ganglions lymphatiques dont 3 provenant des stations hilaires ou intrapulmonaires et les autres provenant d'au moins 3 stations médiastinales différentes

incluant la station sous-carénale. Plus spécifiquement, au niveau médiastinal, les stations spécifiques à chaque lobe qui doivent être évaluées sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Stations médiastinales à évaluer afin de réaliser une dissection ganglionnaire lobe spécifique en fonction de la localisation de la tumeur.

Lobe(s)	Stations médiastinales.
Lobe supérieur droit et lobe moyen	Sous-carénale et deux des trois stations suivantes : paratrachéale supérieure, paratrachéale inférieure ou prétrachéale.
Lobe inférieur droit	Sous-carénale, paratrachéale inférieure et une des deux stations suivantes : para-oseophagienne ou ligament pulmonaire.
Lobe supérieur gauche	Sous-carénale, sous-aortique, médiastinale antérieure.
Lobe inférieur gauche	Sous-carénale, para-oseophagienne, ligament pulmonaire.

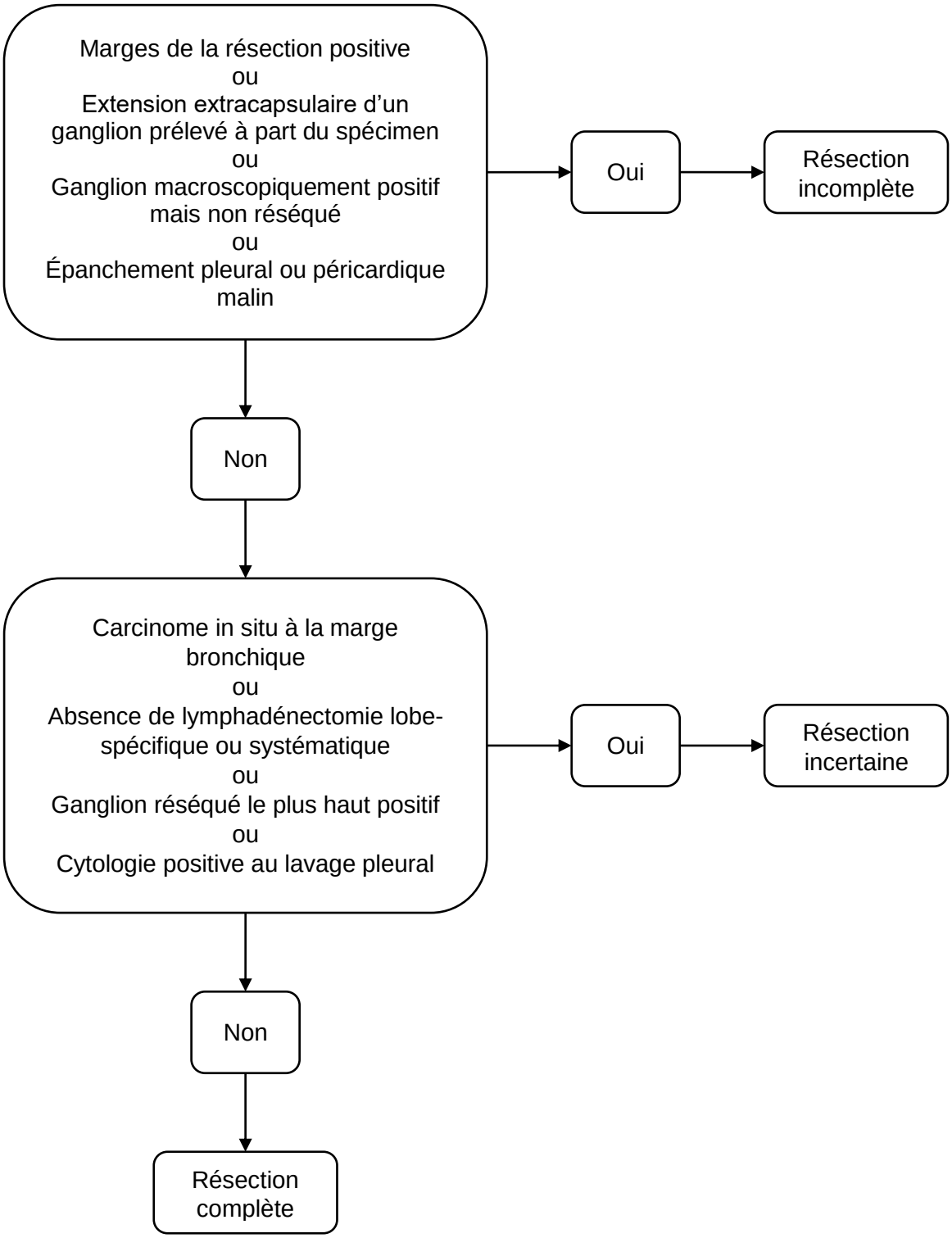
Référence : Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2005;49(1):25-33.

Concernant la définition de résection incertaine (R(un)), elle a été établie pour qualifier une résection où il n'y pas d'évidence de tumeur résiduelle invasive, mais avec tout de même une suspicion de tumeur résiduelle (168). Pour avoir une résection incertaine, il est nécessaire que les marges soient microscopiquement négatives de cancer invasif ainsi qu'au moins un des critères suivants : la dissection ganglionnaire n'a pas été aussi rigoureuse qu'une dissection ganglionnaire lobe spécifique, le ganglion médiastinal réséqué le plus haut est positif, la marche bronchique est envahie par du carcinome in situ ou la cytologie au lavage pleural montre des cellules malignes.

Enfin, concernant la résection incomplète (R1 ou R2), elle a été établie pour qualifier une résection où il y a une évidence de tumeur invasive résiduelle dans le corps du patient (168). Il existe deux catégories de résection incomplète soient les résections microscopiquement incomplètes (R1) et les résections macroscopiquement incomplètes

(R2). Ainsi, pour avoir une résection incomplète, un seul des critères suivants est suffisant : une des marges de la résection positive, extension extracapsulaire d'un ganglion prélevé à part du spécimen de la tumeur, ganglions que le chirurgien considère macroscopiquement malins, mais qu'il ne prélève pas, cytologie positive d'un épanchement pleural ou péricardique. L'algorithme suivant résume comment classifier la qualité d'une résection (Figure 9).

Figure 9 : Algorithme déterminant la qualité d'une résection pulmonaire pour un cancer du poumon.



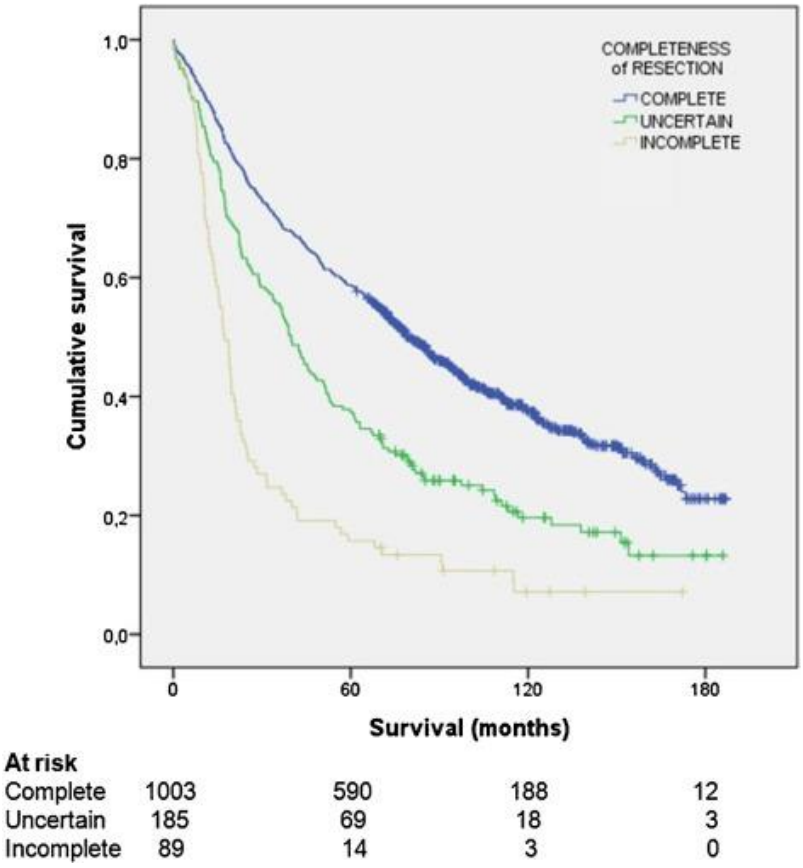
Adapté de Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2005;49(1):25-33.

2.3.2 Valeur pronostique de la qualité d'une résection pulmonaire

Bien que cette définition se base sur des critères ayant montré leur influence individuellement sur le pronostic des patients, peu d'études ont évalué la valeur pronostique des trois catégories de qualité de résection décrites dans cette définition.

Des auteurs se sont intéressés à ces catégories de résection. Une étude rétrospective unicentrique a révisé les dossiers de 1277 patients ayant été opérés pour un cancer du poumon non à petites cellules entre 1998 et 2007 (207). L'association entre la qualité de la résection et la survie des patients a été étudiée. Dans l'analyse multicentrique, il a été déterminé que la qualité de la résection était associée indépendamment à une survie réduite tout comme l'âge, le sexe, l'indice de comorbidités de Charlson et le stade pathologique. En effet, en comparaison avec la résection complète, la résection incertaine était associée à une survie réduite (« Hazard ratio » (intervalle de confiance) : 1,352 (1,101-1,661), p = 0,004) tout comme la résection incomplète (« Hazard ratio » (intervalle de confiance) : 2,299 (1.787-2,957), p = 0,0001). Les résultats de cette étude confirment la valeur pronostique indépendante de la qualité d'une résection pulmonaire selon la définition de l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (Figure 10) (207).

Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale selon la qualité de la résection pulmonaire.



Référence: Gagliasso M, Migliaretti G, Ardissone F. Assessing the prognostic impact of the International Association for the Study of Lung Cancer proposed definitions of complete, uncertain, and incomplete resection in non-small cell lung cancer surgery. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2017;111:124-30.

2.4 Conclusion du chapitre 2

En résumé, la chirurgie par thoracoscopie uniportale pourrait être avantageuse sur le plan clinique. Néanmoins, le niveau d'évidence est toujours relativement faible. Comme la chirurgie par thoracoscopie uniportale est utilisée dans notre institution, nous avons décidé d'entreprendre notre première évaluation clinique des résultats associés à cette technique en comparaison avec les autres techniques de chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée. Cette évaluation permettra notamment de s'assurer que la chirurgie par thoracoscopie uniportale est sécuritaire et de déterminer si cette technique est associée à des bénéfices cliniques.

En plus de cette évaluation clinique, nous avons décidé de conduire une évaluation oncologique. Celle-ci a pour but de s'assurer que les potentiels avantages de la chirurgie par thoracoscopie uniportale ne se réalisent pas en compromettant la qualité oncologique des résections pulmonaires. Sur le plan oncologique, les données à long terme de survie (globale ou spécifique au cancer) et de survie sans récidive demeurent les meilleures issues dans l'évaluation d'un traitement pour un cancer. Toutefois, en l'absence de ces données, comme nous avons vu dans ce chapitre, il est possible d'évaluer la qualité oncologique d'une résection au moment de la chirurgie en utilisant des critères établis qui sont en association avec le pronostic à long terme des patients. Ainsi, comme la qualité de la résection a une valeur pronostique, si la chirurgie par thoracoscopie uniportale n'atteint pas la même qualité de résection que la thoracoscopie multiportale, cela suggérera que la thoracoscopie uniportale pourrait être associée à un moins bon pronostic à long terme.

Chapitre 3 : Évaluation clinique

3.1 Hypothèse

Cliniquement, chez des patients opérés pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II, la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale procure des résultats à court terme au moins similaires à la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée multiportale au niveau de la quantité de saignement peropératoire, la durée d'opération, la durée d'hospitalisation, la durée de drainage thoracique et l'incidence de complications.

3.2 Objectif et méthodologie

3.2.1 Objectif pour l'évaluation clinique

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'influence sur les issues cliniques périopératoires suite à une lobectomie réalisée pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale (1 incision) ou multiportale (plus d'une incision).

3.2.2 Méthodologie pour l'évaluation clinique

Une étude rétrospective a été menée à partir d'une liste maintenue prospectivement de toutes les opérations réalisées par des chirurgiens thoraciques à l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec depuis 2001. La chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale a débuté en janvier 2014 dans notre institution. Ainsi, toutes les lobectomies effectuées par chirurgie thoracoscopique depuis janvier 2014 jusqu'à décembre 2017 ont été recherchées. Parmi celles-ci, les lobectomies pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II ont été sélectionnées, puisque ce sont les candidats chirurgicaux pour lesquels la chirurgie par thoracoscopie est indiquée selon les lignes directrices actuelles (40, 41). Ensuite, les patients ayant eu des traitements néoadjuvants, une résection en manchon, une résection de la paroi thoracique, les résections réalisées en urgence et les opacités en verre dépoli pures ont été exclues. Les patients éligibles ont ensuite été séparés en deux groupes selon le nombre d'incisions que le chirurgien avait l'intention d'utiliser initialement : chirurgie par thoracoscopie uniportale (1 incision) et chirurgie par thoracoscopie multiportale (plus

d’une incision). Comme il s’agit d’une analyse par intention de traitement, si un patient opéré initialement par une seule incision nécessite une incision supplémentaire ou une conversion en thoracotomie en cours d’opération, il restera dans le groupe des patients avec la chirurgie par thoracoscopie uniportale.

Certaines caractéristiques initiales des patients ont été recherchées afin d’évaluer si les deux groupes étaient comparables. Principalement, les variables collectées étaient le stade clinique et pathologique, la taille de la tumeur radiologiquement et pathologiquement, l’âge, le sexe, l’indice de comorbidités de Charlson, l’indice de masse corporelle, le volume expiré maximal en une seconde (en pourcentage de la valeur prédite) et la diffusion libre du monoxyde de carbone. Les issues cliniques suivantes ont ensuite été analysées selon la technique chirurgicale utilisée: quantité de saignement peropératoire, durée d’opération, taux de conversion en thoracotomie, taux de conversion en thoracoscopie multiportale (incision supplémentaire requise), durée d’hospitalisation et durée de drainage thoracique. De plus, les issues suivantes ont été évaluées jusqu’à 30 jours suivant l’opération : incidence cumulée de complications, incidence cumulée de réadmissions à l’hôpital et taux de mortalité. Toutes les complications étant considérées sévères ou plus, donc grade 3 ou plus selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0* ont été présentées (208). Aussi, spécifiquement, le taux de fuites aériques prolongées de plus de 5 jours a été analysé en raison de sa pertinence clinique en chirurgie thoracique.

Sur le plan statistique, les caractéristiques initiales des différents patients ont été comparées pour vérifier que celles-ci étaient bien balancées. Les différentes issues cliniques ont été comparées à l’aide d’analyses univariées. Puis, une analyse à l’aide d’un appariement avec un score de propension a été réalisée pour minimiser l’influence des différences dans les caractéristiques initiales des patients et pour s’assurer que les résultats des analyses univariées étaient solides.

Chapitre 4 : Présentation de nos résultats cliniques

4.1 Résumé de l'article

Afin de comparer la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale (CTVA-U) à la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée multiportale (CTVA-M), une évaluation rétrospective des issues cliniques d'une grande cohorte de patients a été réalisée. Tous les patients ayant eu une lobectomie pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II entre 2014 et 2017 ont été identifiés. Un total de 722 patients dont 38% dans le groupe CTVA-U ont été inclus dans les analyses. Dans l'analyse univariée, les patients opérés par CTVA-U ont présenté une diminution dans la quantité de saignement, durée d'opération, durée de drainage thoracique et durée d'hospitalisation comparé à la CTVA-M ($p<0,0001$). La lymphadénectomie médiastinale et la proportion de résections complètes étaient similaires dans les deux groupes. Dans l'analyse appariée, des résultats similaires à l'analyse univariée ont été obtenus. En somme, lorsque réalisé par un chirurgien d'expérience, la CTVA-U est faisable et sécuritaire.

4.2 Article original

OUTCOMES OF UNIPORTAL VS MULTIPORTAL VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC LOBECTOMY

Etienne Bourdages-Pageau, Arthur Vieira, MD, Yves Lacasse, MD, and Paula Ugalde Figueroa, MD

Department of Pulmonology and Thoracic Surgery, Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Quebec, Canada.

Disclosure: All the authors who were involved in this study have no disclosure or conflict of interest.

Funding: There was no source of funding for this study.

Correspondence to: Paula A. Ugalde, MD
Division of Thoracic Surgery
Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec
2725 Chemin Sainte-Foy
Ville de Québec, Québec, Canada
G1V 4G5
Email : paula.ugalde@criucpq.ulaval.ca
Tel : 418-656-4747 Fax : 418-656-4762

Date and number of IRB approval: IRB# 2018-2943, 21553. Approved (October 13th, 2017)

Article word count: 2403

Glossary of abbreviations:

ARDS	acute respiratory distress syndrome
DLCO	diffusion capacity of the lung for carbon monoxide
FEV1	forced expiratory volume in 1 second
M-VATS	multiportal video-assisted thoracoscopic surgery
NSCLC	non-small cell lung cancer
U-VATS	uniportal video-assisted thoracoscopic surgery
VATS	video-assisted thoracoscopic surgery

Central Picture: Picture of U-VATS working incision



Central Message: In the hands of an experienced surgeon, uniportal VATS lobectomy is safe, feasible and can result in similar short-term outcomes for early-stage NSCLC as compared with multiportal VATS.

Perspective Statement: The optimal number of incisions for VATS lobectomy is debated. Some believe that using 3-4 incisions is safer and yields better surgical outcomes. Others feel that uniportal VATS offers similar outcomes with some benefits. We analyzed outcomes of VATS lobectomies for early-stage NSCLC using both approaches. Uniportal VATS performed by an experienced surgeon had similar outcomes as multiportal VATS.

4.2.1 Abstract

Objective:

The optimal number of incisions for video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy, the standard treatment for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC), is still a matter of great debate. To compare single-incision (uniportal) VATS (U-VATS) with traditional multiportal VATS (M-VATS), we retrospectively reviewed the surgical outcomes of a large cohort of patients.

Methods:

Our prospectively maintained institutional database was queried retrospectively. All patients from 2014 to 2017 who underwent VATS lobectomy as the primary procedure for clinical stage I or II NSCLC were identified. A univariate comparison and a propensity-matched analysis incorporating preoperative variables were performed. The incidence of postoperative complications was compared.

Results:

During the study period, 722 patients underwent VATS lobectomy for early-stage NSCLC, 62% by M-VATS and 38% by U-VATS. In the univariate analysis, U-VATS performed by an experienced surgeon was associated with decreased intraoperative bleeding and shortened duration of surgery, duration of chest tube drainage and length of hospital stay as compared with M-VATS ($p<0.001$). Mediastinal lymph node dissection and complete resection were accomplished similarly using U-VATS and M-VATS. When the 2 approaches were compared through propensity matching, U-VATS was associated with fewer pneumonias ($p=0.012$), as well as decreased intraoperative bleeding ($p<0.001$), faster surgery ($p<0.001$), shorter duration of chest tube drainage ($p=0.001$), and shorter hospital stay ($p<0.001$).

Conclusion:

At our institution, in the hands of an experienced surgeon, uniportal VATS lobectomy is safe, feasible and can result in similar short-term outcomes for early-stage NSCLC as compared with multiportal VATS.

Word Count: 243

4.2.2 Introduction

Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) provides substantial benefits when compared with thoracotomy, and evidence-based treatment guidelines advise accordingly (40, 41, 144, 151). In 2010, the first uniportal VATS (U-VATS) lobectomy was performed (160). The rapid adoption of U-VATS lobectomy in Asia and Europe has been mostly based on the potential benefits of shortened recovery when compared with multi-port VATS techniques (M-VATS) (166). In North America, however, many thoracic surgeons have not adopted U-VATS (209). The aim of the current study was to assess intraoperative and early postoperative clinical outcomes of VATS lobectomies in order to evaluate the acceptability of the uniportal VATS approach as compared with the traditional multiportal VATS approach.

4.2.3 Patients and Methods

Data Source and Patient Population

This was a retrospective review of a prospectively maintained database of all lobectomies performed by thoracic surgeons at the Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ), a university-affiliated, tertiary referral center in Quebec City, Canada. The study was approved by the IUCPQ institutional review board, and the requirement for consent was waived due to the nature of the study. All lobectomies included in this study were performed by 5 board-certified thoracic surgeons. In our center, VATS lobectomy has been the standard procedure to treat early-stage NSCLC since 2008. In January 2014, one surgeon (PUF) adopted U-VATS lobectomy as her standard approach for patients with early-stage NSCLC. She did not perform any planned M-VATS lobectomies over the study period. The other 4 surgeons did not perform any U-VATS lobectomies, but they performed every M-VATS lobectomy included in this study.

The institutional database was queried for all lobectomies performed from January 2014 to December 2017. Only patients with clinical stage I or II NSCLC who underwent VATS lobectomy were included in the analysis. Patients with chest wall resections, neoadjuvant treatment, sleeve resections, urgent cases, and pure ground glass opacities were excluded from this study (Figure 1). Preoperatively, all patients were staged with computerized tomography and positron emission tomography. Brain imaging and invasive mediastinal staging were performed according to international guidelines (40, 210). For consistency, all patients were re-staged according to the 8th edition tumor, nodes and metastasis (TNM) classification. (211) We defined VATS lobectomy as a working incision

of 8 cm or less without using rib retractor and with appropriate hilar dissection and standard node sampling or dissection, as established by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) research cooperative. (143) VATS lobectomies using only one incision were classified as U-VATS; all others were classified as M-VATS. In examining the data, we adopted an intent-to-treat approach. Therefore, lobectomies that required conversion from U-VATS to M-VATS were classified as U-VATS in the analysis.

Data Collection

The following preoperative data were collected: age, sex, Charlson comorbity index (212), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO), previous anatomic lung resection, histopathology, clinical and pathological tumor size, clinical and pathological stage, tumor location, body mass index and smoking status. Smoking status was classified using three categories: current smoker, previous smoker, and never smoked. Patients who smoked within the last 6 months were classified as current smokers; patients who had stopped smoking for at least 6 months were classified as previous smokers. Perioperative and postoperative data collected included intraoperative bleeding, surgery duration, conversion to thoracotomy, length of hospital stay, duration of chest tube drainage, complications, readmissions, and 30-day mortality. Surgery duration was defined as the time from the first incision to complete closure. Conversion to thoracotomy was defined as either using a rib-spreader or lengthening the working incision beyond 8 cm. Transfusion requirements were noted from the day of surgery through the day of hospital discharge. Either microscopic or macroscopic positive margins were collected. Nodal upstaging, either to N1 or N2, was assessed comparing the clinical and pathological stage (Supplementary table 1). The length of hospital stay was defined as the number of days from surgery to hospital discharge. Readmissions were only considered relevant within 30 days after surgery. Deaths were tabulated using provincial databases, and death from any cause in the first 30 days after surgery was considered in the 30-day mortality. Complications were assessed from the day of surgery until the 30^{th} postoperative day or until hospital discharge if the postoperative hospital stay was longer than 30 days. Prolonged air leak and prolonged fluid drainage were defined as lasting more than 5 days. Every complication was classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0. Grade 1 or 2 complications were defined as minor complications, and Grade 3 or higher complications were defined as major complications. The complications were

analyzed in two ways. The first comparison included the only major complications, and the second comparison included both minor and major complications.

Surgical Technique and Postoperative Care

U-VATS lobectomies were conducted under general anesthesia and single-lung ventilation. The analgesia administered was loco-regional with intercostal nerve block. A single incision measuring 3 to 4 centimeters was used. The incision is placed in the 5th intercostal space for upper lobectomies and in the 6th intercostal space for middle and lower lobectomies. Usually, the dissection proceeded in this order: artery, bronchus, and then vein. Hilar lymph node dissection was performed along with the lobectomy and mediastinal lymph node dissection was performed at the end of the procedure. A 24F chest tube for drainage was inserted at the end of the procedure through the single incision.

There was not a standard M-VATS lobectomy protocol for either the anatomic lung resection or the lymph node dissection. All M-VATS were conducted with single-lung ventilation under general anesthesia and used 2, 3, or 4 incisions. The analgesia was either epidural or an intercostal nerve block depending on the surgeon's preference. A 24F chest tube was inserted at the end of the procedure through the lowest incision.

All patients were cared for using a standardized, institutional, postoperative, enhanced recovery protocol for thoracic surgery. Under the enhanced recovery protocol, most patients recover in a step-down unit; the intensive care unit is used infrequently for recovery. Chest tube suction is rarely used. Early mobilization is encouraged, and chest physiotherapy is performed routinely.

Statistical Analysis

Data are shown as mean ± standard deviation or median (interquartile range) for continuous variables and n (%) for categorical variables. To reduce potential selection bias, a propensity-matched analysis was conducted. The following variables were included in a multivariable logistic model to calculate propensity scores: tumor size, clinical T status, clinical N status, overall clinical stage, age, sex, procedure (lobectomy or bilobectomy), tumor location, Charlson Comorbidity Index, previous anatomic resection, body mass index, DLCO, FEV1, smoking status and histopathology. The matching with a 1:1 ratio was performed using a nearest neighbor matching algorithm with a caliper of

0.2 times the standard deviation of the logit of the propensity score (213). Then, baseline characteristic before and after matching were compared using standardized differences with a cut off of 10% being the marker of balance (214). Prior to matching, our outcomes were compared with Student's t-test or Wilcoxon rank sum for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. After matching, we used stratified tests to account for the matched pairings using hierarchical linear models (logistic for dichotomous variables and linear for continuous variables). All analyses were done with SAS 9.4 (SAS Inc., Cary, NC).

4.2.4 Results

Of 1009 lobectomies performed from January 2014 to December 2017, 722 by VATS for clinical early-stage NSCLC were included in this study (Figure 1). There were 448 M-VATS lobectomies (62%) and 274 U-VATS lobectomies (38%). Prior to matching, tumor location, sex, clinical T status, clinical N status, clinical overall stage, clinical tumor size, smoking status and previous anatomic lung resection were all unbalanced between the 2 VATS approaches (Table 1). Comorbidities, respiratory function, tumor histopathology, body mass index, and surgical procedure (lobectomy or bilobectomy) performed were similar between the patients who underwent U-VATS and the patients who underwent M-VATS (Table 1).

Unmatched Analysis

In the unmatched patient groups, 11 U-VATS patients (4%) and 27 M-VATS (6%) patients required conversion to thoracotomy ($p = 0.240$). An additional 10 U-VATS (4%) patients required a second incision to complete the lobectomy (conversion to M-VATS). In the remaining 253 patients (92%), lobectomy was completed by U-VATS. Lobectomies performed by U-VATS took less time ($p < 0.001$) and had less intraoperative bleeding ($p < 0.001$) (Supplementary table 2). Individually, the incidence of most complications was similar between patients who underwent U-VATS and patients who underwent M-VATS, except for postoperative pneumonia ($p = 0.038$) and prolonged air leak ($p = 0.034$), which were significantly less frequent in the U-VATS group (Supplementary table 3). The length of hospital stay ($p < 0.001$) and the duration of chest tube drainage ($p < 0.001$) were both shorter in patients who underwent U-VATS lobectomy than in patients who underwent M-VATS, but the transfusion rate, the readmission rate and 30-day mortality were similar

between the 2 approaches. When the extent of mediastinal lymph node dissection, the incidence of upstaging as a result of nodal dissection, and the incidence of positive margins were examined, no significant difference between U-VATS and M-VATS was identified (Supplementary table 2).

Propensity-matched Analysis

After propensity-score matching, 247 patients who underwent U-VATS and 247 patients who underwent M-VATS were examined in the final analyses. All variables included in the model were well balanced after matching (Table 1). In the 247 propensity-matched patients who underwent U-VATS, there were 11 conversions to thoracotomy (5%), and 10 VATS lobectomies that required a second incision (4%). Therefore, 226 lobectomies (91%) were completed by U-VATS. The duration of surgery ($p < 0.001$) and intraoperative bleeding ($p < 0.001$) were reduced with U-VATS as compared with M-VATS (Table 2). The number of mediastinal nodal stations dissected, the incidence of nodal upstaging and the incidence of positive margins were all similar between both U-VATS and M-VATS (Table 2). When individual complications were examined after propensity matching, only the incidence of pneumonia differed significantly between the 2 approaches ($p = 0.035$) and was significantly lower in the patients who underwent U-VATS (Table 3). The incidence of prolonged air leak was similar between approaches ($p = 0.248$). As in the unmatched univariate analysis, the duration of chest tube drainage ($p = 0.001$) and the length of hospital stay ($p < 0.001$) were shorter with U-VATS as compared with M-VATS (Table 2), with or without thoracic epidural analgesia (Supplementary table 4).

4.2.5 Discussion

In the current study, we report our 4-year experience with U-VATS lobectomy. To our knowledge, this is the first North American series comparing U-VATS and M-VATS. After a thorough retrospective evaluation, we found that U-VATS is feasible, safe, and can result in similar postoperative surgical outcomes when compared with M-VATS in the hands of an experienced surgeon. Mediastinal lymph node dissection and complete resection were accomplished using U-VATS at similar rates as with M-VATS. Although the rate of postoperative complications either by U-VATS or M-VATS were similar, the U-

VATS group was associated with shorter length of hospital stay and duration of chest tube drainage. There was no mortality in the U-VATS group.

VATS lobectomy has been most commonly performed through several incisions or ports, usually 3 or 4. Since the first report of U-VATS, very few institutions in North America have adopted this technique. Our group reported previously that U-VATS is safe and feasible for many thoracic surgical procedures (215). In 2016, a meta-analysis of retrospective studies compared U-VATS with M-VATS (166).The primary analysis revealed an association between U-VATS and reduced length of hospital stay, duration of chest tube drainage and overall morbidities. There were no benefits of U-VATS with regards to duration of surgery, intraoperative bleeding and conversion to thoracotomy. In the propensity-matched data, no benefit associated with U-VATS lobectomy was identified. Therefore, U-VATS was considered feasible, and safe but not superior to M-VATS. To date, only one randomized trial has compared U-VATS with M-VATS (165). The primary study outcome was postoperative pain. U-VATS was not superior to M-VATS in the study, as it did not reduce postoperative pain, length of hospital stay, duration of chest tube drainage or postoperative complications. However, the trial provided further evidence that U-VATS is safe and feasible.

The current study adds to this previous work by comparing M-VATS and U-VATS in a large cohort at a high-volume center in North America. Additionally, this study includes patients with complete preoperative staging, based on the 8th edition TNM classification, using computerized tomography and positron emission tomography. Also, it provides a detailed evaluation of postoperative complications. Different strategies of postoperative analgesia, such as the use of a thoracic epidural, may affect length of hospital stay and duration of chest tube drainage. In our propensity matched analysis, patients who underwent U-VATS had a shorter length of hospital stay and a shorter duration of chest tube drainage as compared with patients who underwent M-VATS, with or without thoracic epidural analgesia (Supplementary table 4).

This study has several limitations. First, it is a single-center retrospective study where every U-VATS lobectomy was performed by the same surgeon, which may have introduced potential bias. Additionally, there was a large volume discrepancy between surgeons in our institution performing M-VATS. There were 3 surgeons that performed 85% of the included lobectomies in this analysis (1 who performed U-VATS and 2 who performed M-VATS). Further prospective multicenter studies might clarify if our results are driven by the surgeon performing the procedure. The study was conducted in a high-

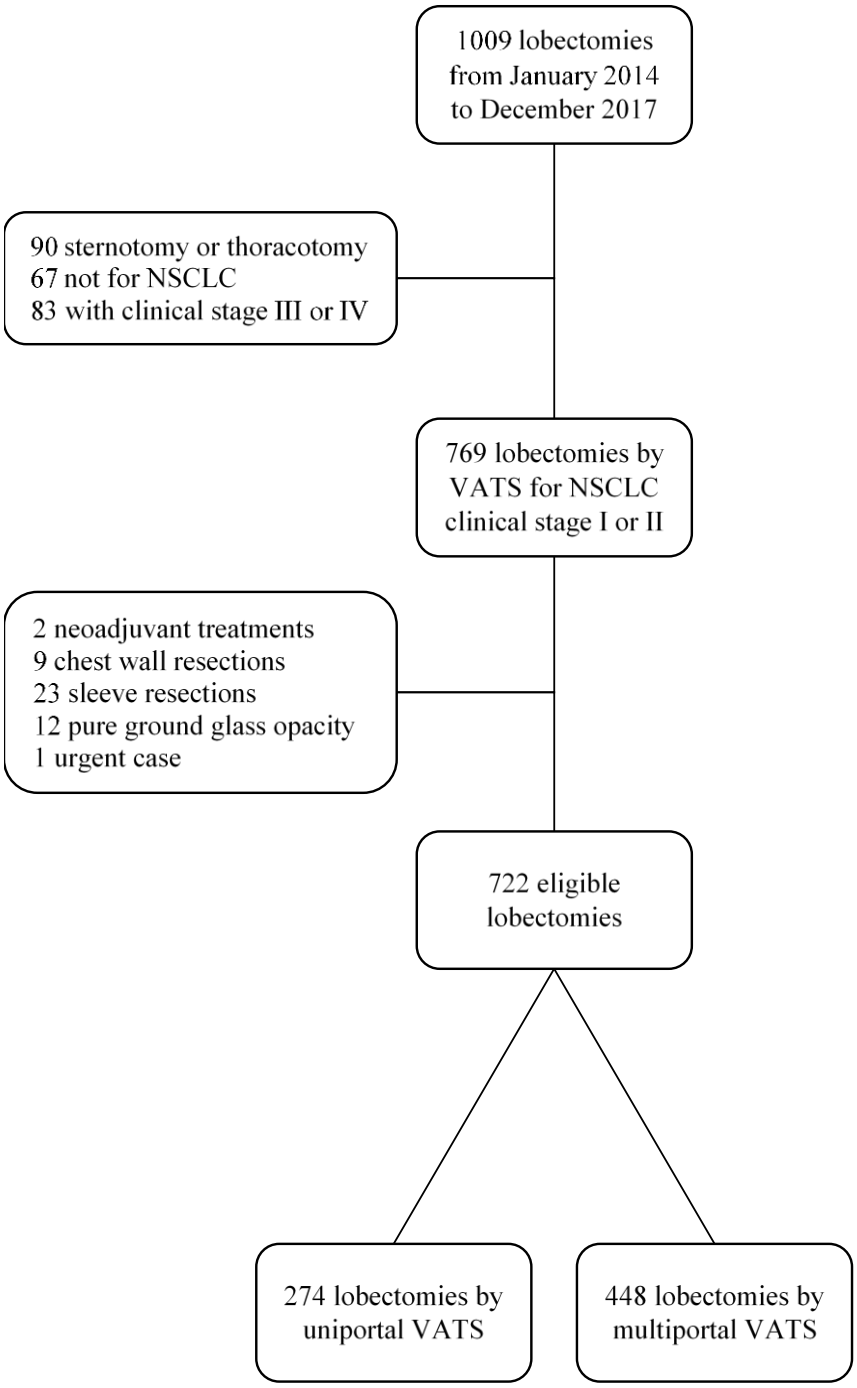
volume lung cancer center, so the results might not apply to smaller centers. Furthermore, postoperative pain, which is one of the main theoretical advantages of the U-VATS approach (164), was not assessed. Hospital discharge was occasionally delayed due to social issues, because we are a referral center for the eastern region of the province of Quebec in a universal access health system. Thus, the duration of hospital stay was not the ideal indicator of the patient's clinical readiness for discharge. Finally, since outcomes beyond 30 days after surgery were not measured, the oncological outcomes and long-term safety of U-VATS lobectomy were not evaluated.

In conclusion, at our institution, in the hands of a skilled and experienced surgeon, uniportal VATS lobectomy is safe, feasible, and can result in similar short-term outcomes for early-stage NSCLC as compared with multiportal VATS. We believe this study provides additional evidence that uniportal VATS lobectomy is an acceptable technique for the treatment of early-stage NSCLC. Although there is a learning curve, surgeons comfortable with the approach can feel confident in the short-term safety of U-VATS for the treatment of early stage NSCLC.

4.2.6 Figure

Figure 1. Flow diagram: inclusion and exclusion criteria for the study.

Description of the selected lobectomies for this study from the total number of lobectomies performed in our institution. NSCLC, non small cell lung cancer; VATS, video assisted thoracoscopic surgery



4.2.7 Tables

Table 1. Baseline characteristics before and after matching

Characteristics	Before matching			After matching		
	Uniportal VATS (N = 274)	**Multiportal VATS (N = 448)**	**Standardized difference (%)**	**Uniportal VATS (N = 247)**	**Multiportal VATS (N = 247)**	**Standardized difference (%)**
Age, in years[a]	65.3 ± 8.3	65.9 ± 8.1	6.7	65.7 ± 7.9	65.6 ± 7.8	1.7
Sex						
Female, n (%)	175 (64)	257 (57)	13.3	153 (62)	158 (64)	4.2
Male, n (%)	99 (36)	191 (43)		94 (38)	89 (36)	
Charlson comorbidity index, score[a]	2.7 ± 0.9	2.7 ± 0.9	6.1	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.8	2.9
Respiratory function						
FEV1, in % predicted[a]	87.8 ± 16.2	87.9 ± 18.9	0.6	88.1 ± 16.1	88.2 ± 19.6	0.5
DLCO, in % predicted[a]	88.1 ± 24.3	88.8 ± 24.8	2.7	88.8 ± 23.9	89.8 ± 24.9	4.3
Missing, n (%)	11 (5)	13 (3)		0 (0)	0 (0)	
Histopathology						
Adenocarcinoma, n (%)	206 (75)	326 (73)		185 (75)	188 (76)	
Squamous cell, n (%)	46 (17)	80 (18)	5.9	41 (17)	36 (15)	6.0
Other, n (%)	22 (8)	42 (9)		21 (9)	23 (9)	
Procedure						
Lobectomy, n (%)	260 (95)	418 (93)	6.0	233 (94)	236 (95)	5.3
Bilobectomy, n (%)	14 (5)	30 (7)		14 (6)	11 (5)	
Tumor location						
Right upper lobe, n (%)	105 (38)	143 (32)		90 (36)	88 (36)	
Right lower lobe, n (%)	40 (15)	67 (15)		38 (15)	36 (15)	
Middle lobe, n (%)	23 (8)	30 (7)	17.5	19 (8)	24 (10)	9.5
Left upper lobe, n (%)	61 (22)	117 (26)		58 (24)	61 (25)	
Left lower lobe, n (%)	31 (11)	61 (14)		28 (11)	27 (11)	
Multiple lobes, n (%)	14 (5)	30 (7)		14 (6)	11 (5)	
Body mass index, in kg/m^2 [a]	26.8 ± 5.5	27.2 ± 5.3	6.7	27.1 ± 5.5	26.9 ± 5.4	2.4
Smoking status						
Current smoker, n (%)	96 (35)	187 (42)		90 (36)	91 (37)	
Previous smoker, n (%)	159 (58)	239 (53)	15.1	145 (59)	144 (58)	0.9
Never smoked, n (%)	19 (7)	22 (5)		12 (5)	12 (5)	
Previous anatomic resection, n (%)	8 (3)	22 (5)	10.3	8 (3)	8 (3)	0.0
Clinical tumor size, in mm[a]	24.8 ± 11.8	27.5 ± 13.1	21.3	25.5 ± 12.1	24.9 ± 12.0	4.7
Clinical T stage						
I, n (%)	178 (65)	253 (56)		157 (64)	167 (68)	
II, n (%)	64 (23)	157 (35)	26.5	64 (26)	59 (24)	9.2
III, n (%)	32 (12)	38 (9)		26 (11)	21 (9)	
Clinical N stage						
0, n (%)	268 (98)	423 (94)	17.6	241 (98)	238 (96)	7.1
I, n (%)	6 (2)	25 (6)		6 (2)	9 (4)	

Clinical stage						
IA1, n (%)	12 (4)	19 (4)		12 (5)	11 (5)	
IA2, n (%)	87 (32)	115 (26)		75 (30)	78 (32)	
IA3, n (%)	73 (27)	104 (23)	21.3	65 (26)	69 (28)	6.1
IB, n (%)	51 (19)	114 (25)		50 (20)	46 (19)	
IIA, n (%)	15 (6)	33 (7)		15 (6)	15 (6)	
IIB, n (%)	36 (13)	63 (14)		30 (12)	28 (11)	

DLCO, diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; SD, standard deviation; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery.

[a] Presented as mean ± standard deviation

[b] A standardized difference <10% indicates acceptable balance.

Table 2. Surgical outcomes after matching

Outcomes	Uniportal VATS (N = 247)	Multiportal VATS (N = 247)	p-value
Conversion to thoracotomy, n (%)	11 (4)	18 (7)	0.180
Intraoperative bleeding, in ml[b]	50 (25-100)	100 (50-150)	<0.001
Required transfusion, n (%)	6 (2)	6 (2)	1.000
Duration of surgery, in min[a]	137 ± 45	162 ± 49	<0.001
Mediastinal stations dissected, number of stations[b]	2 (1-3)	2 (1-3)	0.414
Nodal upstaging, n (%)	42 (17)	38 (15)	0.625
Positive margin, n (%)	5 (2)	3 (1)	0.724
Length of hospital stay, in days[b]			
Median (IQR)	4 (3-5)	4 (3-7)	<0.001
Mean ± SD	4.5 ± 6.5	5.2 ± 5.5	
Duration of chest tube drainage, in days[b]			
Median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-5)	0.001
Mean ± SD	4.5 ± 4.0	5.8 ± 3.5	
Readmission within 30 days, n (%)	9 (4)	11 (4)	0.647
30-day mortality, n (%)	0 (0)	2 (1)	0.498

IQR, interquartile range; SD, standard deviation; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery.

[a] Presented as mean ± standard deviation and compared with Student's t-test

[b] Presented as median (interquartile range) and compared with Wilcoxon rank sum

Table 3. Postoperative complications after matching

Complications	Minor complication		Major complication		p-value	
	Uniportal VATS (N = 247)	Multiportal VATS (N = 247)	Uniportal VATS (N = 247)	Multiportal VATS (N = 247)	Only major complication	Any complication
Prolonged air leak, n (%)	31 (13)	40 (16)	0 (0)	0 (0)	-	0.248
Prolonged fluid drainage, n (%)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	-	1.000
Chylothorax, n (%)	0 (0)	3 (1)	2 (1)	0 (0)	0.498	1.000
Hemothorax, n (%)	0 (0)	1 (0)	1 (0)	4 (2)	0.372	0.215
Empyema, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	3 (1)	1.000	1.000
Arrhythmia, n (%)	16 (6)	21 (9)	1 (0)	2 (1)	1.000	0.322
Myocardial infarction, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1.000	1.000
ARDS, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	4 (2)	1.000	1.000
Pneumonia, n (%)	3 (1)	7 (3)	5 (2)	14 (6)	0.035	0.012
Atelectasis, n (%)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (0)	1.000	1.000
Bronchopleural fistula, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1.000	1.000
Pulmonary embolism, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1.000	1.000
Recurrent laryngeal nerve palsy, n (%)	2 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000	1.000
Pneumothorax, n (%)	1 (0)	0 (0)	4 (2)	3 (1)	1.000	1.000
Thrombosis/embolism, n (%)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	1.000	1.000
Wound infection, n (%)	0 (0)	2 (1)	1 (0)	2 (1)	1.000	0.372
Urinary tract infection, n (%)	1 (0)	3 (1)	0 (0)	2 (1)	0.498	0.215
Others, n (%)	5 (2)	4 (2)	3 (1)	6 (2)	0.503	0.631

ARDS, acute respiratory distress syndrome; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery

Supplementary Table 1: Pathologic Staging

Variable	Before matching			After matching		
	Uniportal VATS (N = 274)	Multiportal VATS (N = 448)	p-value	Uniportal VATS (N = 247)	Multiportal VATS (N = 247)	p-value
Pathologic T stage, n (%)						
I, n (%)	149 (54)	232 (52)		132 (53)	140 (56)	
II, n (%)	89 (32)	163 (36)	0.716	83 (34)	78 (32)	0.894
III, n (%)	31 (11)	44 (10)		27 (11)	25 (10)	
IV, n (%)	5 (2)	9 (2)		5 (2)	4 (2)	
Pathologic N stage, n (%)						
0, n (%)	229 (83)	381 (85)		203 (82)	204 (83)	
I, n (%)	29 (11)	55 (12)	0.088	29 (12)	33 (13)	0.532
II, n (%)	16 (6)	12 (3)		15 (6)	10 (4)	
Pathologic M stage, n (%)						
0, n (%)	273 (100)	447 (100)	1.000	246 (100)	246 (100)	1.000
I, n (%)	1 (0)	1 (0)		1 (0)	1 (0)	
Pathologic stage, n (%)						
IA1, n (%)	8 (3)	16 (4)		8 (3)	8 (3)	
IA2, n (%)	67 (25)	92 (21)		55 (22)	61 (25)	
IA3, n (%)	54 (20)	97 (22)		50 (20)	53 (22)	
IB, n (%)	64 (23)	115 (25)	0.649	58 (24)	54 (22)	0.977
IIA, n (%)	10 (4)	21 (5)		10 (4)	8 (3)	
IIB, n (%)	42 (15)	76 (17)		38 (15)	42 (17)	
IIIA, n (%)	26 (9)	29 (6)		25 (10)	19 (8)	
IIIB, n (%)	2 (1)	1 (0)		2 (1)	1 (0)	
IV, n (%)	1 (0)	1 (0)		1 (0)	1 (0)	

VATS, video-assisted thoracoscopic surgery.

Supplementary table 2. Surgical outcomes before matching

Outcomes	Uniportal VATS (N = 274)	Multiportal VATS (N = 448)	p-value
Conversion to thoracotomy, n (%)	11 (4)	27 (6)	0.240
Intraoperative bleeding, in ml[b]	50 (25-100)	100 (50-150)	<0.001
Required transfusion, n (%)	6 (2)	10 (2)	0.970
Duration of surgery, in min[a]	135 ± 44	163 ± 50	<0.001
Mediastinal stations dissected, number of stations[b]	2 (1-3)	2 (1-3)	0.608
Nodal upstaging, n (%)	43 (16)	57 (13)	0.262
Positive margin, n (%)	5 (2)	8 (2)	0.969
Length of hospital stay, in days[b]			
Median (IQR)	3.5 (3-5)	5 (3-7)	<0.001
Mean ± SD	4.4 ± 3.9	6.1 ± 4.8	
Duration of chest tube drainage, in days[b]			
Median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-6)	<0.001
Mean ± SD	4.6 ± 6.3	5.7 ± 6.2	
Readmission within 30 days, n (%)	10 (4)	19 (4)	0.694
30-day mortality, n (%)	0 (0)	4 (1)	0.303

IQR, interquartile range; SD, standard deviation; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery.

[a] Presented as mean ± standard deviation and compared with Student's t-test

[b] Presented as median (interquartile range) and compared with Wilcoxon rank sum

Supplementary table 3. Postoperative complications before matching

Complications	Minor complication		Major complication		p-value	
	Uniportal VATS (N = 274)	Multiportal VATS (N = 448)	Uniportal VATS (N = 274)	Multiportal VATS (N = 448)	Only major complication	Any complication
Prolonged air leak, n (%)	37 (14)	88 (20)	0 (0)	0 (0)	-	0.034
Prolonged fluid drainage, n (%)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	-	0.292
Chylothorax, n (%)	0 (0)	6 (1)	2 (1)	0 (0)	0.143	0.716
Hemothorax, n (%)	0 (0)	2 (0)	1 (0)	6 (1)	0.262	0.164
Empyema, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	8 (2)	0.333	0.333
Arrhythmia, n (%)	20 (7)	42 (9)	1 (1)	3 (1)	1.000	0.281
Myocardial infarction, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (0)	1.000	1.000
ARDS, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	4 (1)	1.000	1.000
Pneumonia, n (%)	3 (1)	9 (2)	6 (2)	24 (5)	0.038	0.023
Atelectasis, n (%)	2 (1)	3 (1)	2 (1)	2 (0)	0.636	0.736
Bronchopleural fistula, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	3 (1)	1.000	1.000
Pulmonary embolism, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	2 (0)	1.000	1.000
Recurrent laryngeal nerve palsy, n (%)	2 (1)	4 (1)	0 (0)	2 (0)	0.528	0.716
Pneumothorax, n (%)	2 (0)	0 (0)	3 (1)	6 (1)	1.000	0.755
Thrombosis/embolism, n (%)	1 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	1.000	1.000
Wound infection, n (%)	0 (0)	3 (0)	1 (0)	2 (0)	1.000	0.416
Urinary tract infection, n (%)	2 (1)	6 (1)	0 (0)	3 (1)	0.292	0.221
Others, n (%)	5 (2)	5 (1)	3 (1)	11 (2)	0.198	0.750

ARDS, acute respiratory distress syndrome; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery

Supplementary table 4. Length of hospital stay and duration of chest tube drainage according to epidural analgesia in the matched analysis

	Uniportal VATS (n = 247)	**Multiportal VATS without epidural (n = 122)**	**Multiportal VATS with epidural (n = 125)**	**p-value**
Length of hospital stay, in days				
Mean ± SD	4.5 ± 4.0	5.7 ± 4.0	5.8 ± 2.9	< 0.001
Median (IQR)	4 (3-5)	4 (3-7)	5 (4-7)	
Duration of chest tube drainage, in days				
Mean ± SD	4.5 ± 6.5	5.1 ± 5.6	5.2 ± 5.3	0.002
Median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-5)	3 (2-5)	

IQR, interquartile range; SD, standard deviation; VATS, video-assisted thoracoscopic surgery

Comparison using Kruskal-Wallis test

Chapitre 5 : Évaluation de la qualité oncologique

5.1 Hypothèse

Oncologiquement, chez des patients opérés pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II, la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale ne procure pas une qualité de résection inférieure en comparaison avec la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée multiportale.

5.2 Objectif et méthodologie

5.2.1 Objectif pour l'évaluation de la qualité oncologique

L'objectif de cette étude consiste à évaluer l'influence sur la qualité de la résection, selon la définition proposée par l'*International Association for the Study of Lung Cancer*, lors de la réalisation d'une lobectomie pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale ou multiportale.

5.2.2 Méthodologie pour l'évaluation oncologique

Une étude rétrospective a été réalisée à partir d'une liste maintenue prospectivement de toutes les opérations réalisées par des chirurgiens thoraciques à l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec depuis environ 2001. Toutes les lobectomies réalisées par thoracoscopie depuis août 2014 jusqu'à décembre 2017 ont été recherchées. Les lobectomies de janvier 2014 à juillet 2014 ont été exclues pour réduire l'impact de la courbe d'apprentissage sur la qualité oncologique des chirurgies ayant été pratiquées par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale. La durée de 7 mois pour la courbe d'apprentissage a été estimée suite à une évaluation réalisée précédemment dans notre institution (215). Parmi les lobectomies identifiées, seulement celles pour un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II ayant été réalisées par thoracoscopie ont été inclues dans cette étude. Ensuite, les patients ayant eu des traitements néoadjuvants, une résection en manchon, une résection de la paroi thoracique, les résections réalisées en urgence et les opacités en verre dépoli pures ont été exclus. Les patients ont alors été classifiés dans les groupes thoracoscopie uniportale et thoracoscopie multiportale selon l'intention de traitement.

Certaines caractéristiques initiales des patients ont été recherchées afin d'évaluer si les deux groupes étaient comparables. Principalement, les variables collectées étaient le stade clinique et pathologique, la taille de la tumeur radiologiquement et pathologiquement, l'âge, le sexe, l'indice de comorbidités de Charlson, l'indice de masse corporelle, le volume expiré maximal en une seconde (en pourcentage de la valeur prédite), la diffusion libre du monoxyde de carbone. Par la suite, chaque lobectomie éligible pour cette étude a été classifiée selon la qualité de la résection effectuée, soit résection complète (R0), résection incertaine (R(un)) ou résection incomplète (R1 ou R2). Évidemment, la définition utilisée est celle de l'*International Association for the Study of Lung Cancer*. En plus d'analyser la qualité des résections, la proportion de patients ayant eu une dissection de la station sous-carénale a été analysée tout comme le nombre de stations médiastinales évaluées. Finalement, une évaluation clinique sommaire a été effectuée en examinant les issues cliniques suivantes : quantité de saignement peropératoire, durée d'opération, taux de conversion en thoracotomie, durée d'hospitalisation, durée de drainage thoracique et le taux de mortalité à 30 jours.

Sur le plan statistique, les caractéristiques initiales des différents patients ont été comparées pour vérifier que celles-ci étaient bien balancées. Les différentes issues cliniques ont été comparées à l'aide d'analyses univariées. Puis, une analyse à l'aide d'un appariement avec un score de propension similaire à celle ci-dessus a aussi été réalisée.

Chapitre 6 : Présentation de nos résultats oncologiques

6.1 Résumé de l'article

Cette étude a été conçue afin de comparer la qualité oncologique des résections pulmonaires réalisées par chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée uniportale (CTVA-U) à la chirurgie thoracoscopique vidéo-assistée multiportale (CTVA-M). D'août 2014 à décembre 2017, 672 patients ayant eu une lobectomie pour le traitement d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade clinique I ou II ont été identifiés. Dans les analyses, 234 patients ont été inclus dans le groupe CTVA-U et 395 patients dans le groupe CTVA-M. Chaque lobectomie a été classifié en tant que complète, incertaine ou incomplète. Globalement, la majorité des résections ont été classifiées d'incertaine (82%). Autant dans l'analyse univariée que dans l'analyse appariée avec un score de propension. Les résections réalisées par CTVA-U ont été associées à une qualité de résection similaire à celle réalisée par CTVA-M. Ainsi, dans notre centre, la CTVA-M n'est pas associée à une qualité de résection supérieure à la CTVA-U.

6.2 Article original

LUNG CANCER COMPLETENESS OF RESECTION IN THORACOSCOPIC LOBECTOMY: UNIPORTAL VERSUS MULTIPORTAL

Etienne Bourdages-Pageau[1]; Raquel Sâmia Gonzaga Alves, MD[1]; Arthur Vieira, MD[1] ; Charles-Antoine Paradis-Garneau; Yves Lacasse, MD[1] ; Paula A. Ugalde, MD[1].

Departments of Respirology and Thoracic Surgery[1], Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, Canada.

Funding: There was no funding required in order to conduct this study.

Conflict of interest: all the authors who contributed to this manuscript have no conflict of interest to disclose.

Meeting presentation: The results of this study were presented as a poster presentation at the 2018 World Conference on Lung Cancer by the International Association for the Study of Lung Cancer on September 24th in Toronto, Canada.

IRB approval: 2018-2943, 21553

Word count: 4410 words

Correspondence to*:* Paula A. Ugalde, MD

Division of Thoracic Surgery

Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec

2725 Chemin Sainte-Foy

Ville de Québec, Québec, Canada

G1V 4G5

Email : paula.ugalde@criucpq.ulaval.ca

Tel : 418-656-4747 Fax : 418-656-4762

6.2.1 Abstract

Background

In 2005, a new category was added to the lung cancer residual tumor classification (R): the uncertain resection (R(un)). This allowed a more precise definition of complete (R0), uncertain (R(un)) and incomplete (R1 and R2) lung cancer resection. Because R status has major prognostic impact, this study was designed to measure the R status in patients undergoing lobectomies for NSCLC either by uniportal (U-VATS) or multiportal (M-VATS) video-assisted thoracoscopic surgery.

Methods

From August 2014 through December 2017, 672 VATS lobectomies were performed for the primary treatment of clinical stage I and II NSCLC, 43 patients with ground glass opacity or complex lung resections were excluded. Patients were analyzed according to the R status, lymphadenectomy, length of hospital stay and length of thoracic drainage. A propensity-matched analysis was also conducted.

Results

Of 629 VATS lobectomies, 234 (37%) were performed with U-VATS and 395 (63%) with M-VATS. Most resections were classified as R(un) (82%); 2% were incomplete. When compared with M-VATS, U-VATS was associated with similar completeness of resection (p=0.055), superior lobe-specific lymphadenectomy (p=0.005), and superior subcarinal dissection (p=0.006). Patients who underwent U-VATS had shorter hospital stays (median: 3 days vs 5 days, p<0.001) and chest tube drainage duration (median: 2 days vs 3 days, p=0.0004). There was no difference in operative mortality (p=0.302).

Conclusion

In our institution, M-VATS is not superior to U-VATS in accomplishing a complete oncologic resection thoracoscopically. However, most VATS lobectomies have uncertain status due to inadequate lymphadenectomy according to IASLC definition.

6.2.2 Introduction

Current oncologic guidelines include thoracoscopic anatomic resection as standard approach for the treatment of early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) (40, 41). Several types of VATS techniques for lung cancer have been described since the first large series published (142). Earlier, most of the cases were performed through 3 or 4 ports. The technique has evolved and in 2010 the first uniportal VATS (U-VATS) lobectomy for lung cancer was reported (160, 216). Despite some controversy regarding the number of ports required for a VATS lobectomy, there appears to be theoretical advantages of U-VATS over multiportal VATS (M-VATS) as: improved postoperative pain control and shortened recovery time (164). Nevertheless, objective evidence in support of superiority of uniportal VATS, is currently lacking. In fact, since the learning curve of U-VATS seems steeper, the rate of adoption in North America has been low (209, 217).

The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) in 2005 published the residual tumor classification in resected lung cancer (168). The residual tumor classification (R) contains three categories according to the type of lung cancer resection: complete (R0), uncertain (R(un)) and incomplete (either microscopic-R1 or macroscopic-R2) resection. A complete resection is defined as: lung cancer resection with no evidence or suspicion of residual tumor and extensive lymphadenectomy. The uncertain resection corresponds to a lung cancer resection in which there is suspicion of residual disease however, without clear evidence. Incomplete resection corresponds to a lung cancer resection with clear evidence of residual invasive tumor (168).

At least two studies have confirmed that the R status has a major prognostic impact in lung cancer patients and each category has a different prognosis (207). The aim of this study is to measure the R status according to IASLC definition in all lobectomies performed for non-small cell lung cancer using either a U-VATS vs M-VATS approach.

6.2.3 Patients and methods

Patients

This is a single center, retrospective study at the *Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec* (IUCPQ). The thoracic surgery division has 4 board certified thoracic surgeons. Since 2008, VATS is the standard approach for the treatment of early stage NSCLC and a single surgeon performs every lobectomy through

a U-VATS approach. There were no other surgeon performing U-VATS during the study period.

This study includes patients with NSCLC clinical stage I and II according to the 8th TNM classification completely staged with computerized tomography (CT) scan and positron emission tomography (PET) scan. Invasive mediastinal staging was performed according to the 2014 version of the *European Society of Thoracic Surgery* lung cancer guidelines (210). Brain magnetic resonance imaging (MRI) or CT scan in this group were performed at the discretion of the physician assistant. Only patients that underwent VATS lobectomy either by U-VATS or M-VATS from August 2014 to December 2017 were included in the analysis. The first 7 months of U-VATS, from January 2014 to July 2014, were excluded from the analysis to reduce the effect of the learning curve as previously reported (215). According to the *Cancer and Leukemia Group B* 39802 trial VATS is defined as: no use of rib-spreading, working incision of maximum 8 cm, individual dissection of the vessels and airway for the lobe and standard lymph node sampling or dissection (143). Chest wall resections, neoadjuvant treatment and sleeve resections were excluded from this study. Patients with pure ground glass opacity and urgent surgeries were also excluded because the lymph node evaluation is not standard.

Data extraction

The following oncologic data were collected from pathological reports: margins of resection, pathological results for every lymph node station dissected and pathological results for pleural or pericardial cytology. Pathological results of the mediastinoscopy were added to the final pathology surgical report. The extracapsular extension of lymph nodes was not collected because it was not systematically assessed by the pathologist in our institution. Pleural lavage cytology is not routinely performed by the surgeons in our institution. By definition, the lymphadenectomy was considered lobe-specific if when performing a right upper lobectomy, right middle lobectomy and bilobectomy (upper and middle lobes) each of the following mediastinal stations were dissected: subcarinal and at least two of the following stations: superior paratracheal, pretracheal or inferior paratracheal; for right lower lobectomy and lower bilobectomy: inferior paratracheal, subcarinal and paraesophageal or pulmonary ligament; for left upper lobectomy: subaortic, para-aortic and subcarinal; for left lower lobectomy: subcarinal, paraesophageal and pulmonary ligament (168). With these variables, each resection was classified as

complete (R0), uncertain (R(un)) or incomplete (R1 or R2). As defined by IASLC, complete resection had microscopically negative margins, at least lobe specific lymphadenectomy, negative highest mediastinal station and negative pleural or pericardial cytology. Uncertain resection had microscopically negative margins with at least one of the following: carcinoma in situ at the bronchial margin, positive highest mediastinal station or lymph node evaluation not as rigorous as lobe specific lymphadenectomy. Incomplete resection had positive margin or positive pleural or pericardial cytology (168).

For clinical outcomes, the following variables were evaluated: length of hospital stay, duration of chest tube drainage, intraoperative blood loss, surgery duration, conversions to thoracotomy and operative mortality. The length of hospital stay was defined as the number of days between surgery and hospital discharge. Operative mortality was defined as any deaths occurring up 30 days following surgery.

Surgical procedure and postoperative management

U-VATS lobectomy is performed under general anesthesia and single lung ventilation. Patients are placed in lateral decubitus with the hip flexed. A 3 cm – 4 cm incision is placed at the 5^{th} or 6^{th} intercostal space depending if it is an upper lobectomy or a middle and lower lobectomy respectively. Once the pleural space is entered, a wound retractor is placed and the thoracoscopic exploration is performed to confirm resecability. For a lobectomy, we favour dissecting the pulmonary artery branches first, then bronchus and vein last. Hilar and lobar lymphadenectomy are performed along the dissection and the mediastinal lymphadenectomy at the end. Analgesia is loco-regional with full intercostal nerve block. Finally, a 24 French drain is inserted and fix through the single incision.

M-VATS lobectomy is performed under general anesthesia and single lung ventilation. One of the surgeons uses regularly epidural analgesia. Patients are placed in full lateral decubitus. There is no standard sequence of dissection in the M-VATS group in our institution. Most patients had either 2, 3 or 4 incisions. Finally, a 24 French drain is inserted and fix through the lower port incision.

All patients recover in a step-down unit, rarely in the intensive care unit. The post-operative care is standardized to all patients. We have an institutional post-operative

protocol for early mobilization and respiratory therapy. The use of suction to the chest tube varies according to each surgeon's routine. Because we are a tertiary lung cancer center, patients are referred from all over the province of Quebec therefore, the discharge can be delayed due to social issues.

Statistical analysis

Continuous variables were presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range). In the unmatched analysis, continuous variables were compared using the student t test (or Wilcoxon Rank Sum). Categorical variables were presented as n (%) and compared using Pearson's chi-square test (or Fisher's test). All analyses used the typical two-sided 5% significance level. It was an intent to treat analysis meaning that if a patient in the U-VATS group required a conversion to either M-VATS or thoracotomy, he stayed in the U-VATS for the statistical analysis.

A propensity matched analysis was also conducted. Propensity scores were calculated using a multivariable logistic regression including the following variables: sex, age, intervention (lobectomy or bilobectomy), tumor location, smoking status, Charlson comorbidity index (CCI), body mass index (BMI), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO), previous anatomic lung resection, clinical stage, clinical T and N status, clinical tumor size and histopathology. Then, patients were matched using a 1:1 ratio. Matching was performed using the nearest neighbor matching algorithm with a caliper set at 0.2 times the standard deviation of the logit of the propensity score (213). Standardized differences were used to compare balance in baseline characteristics prior and following matching. Before and after matching, baseline characteristics were compared using standardized differences. A standardized difference lower than 10% was considered balanced in both groups (214). After matching, we used stratified tests to account for the matched pairings using hierarchical linear models (logistic for dichotomous variables and linear for continuous variables). All analysis was performed with SAS version 9.4 (Cary, NC).

6.2.4 Results

From August 2014 to December 2017, 880 lobectomies were performed in our institution including 797 (91%) VATS lobectomies. Of the 629 lobectomies who met

inclusion and exclusion criteria, 234 (37%) lobectomies were performed with U-VATS and 395 (63%) with M-VATS (Figure 1). Based on standardized differences over 10%, tumor location, smoking status, clinical tumor size, clinical T status, clinical N status and clinical stage were all unbalanced (Table 1).

In the unmatched analysis, from the total cohort, 101 (16%) lobectomies achieved complete resection, 518 (82%) uncertain resection and 10 (2%) incomplete resections according to IASLC definition (Table 2). Despite this low rate of complete resection, U-VATS approach did not reduce the overall oncologic quality of the resections compared to M-VATS ($p=0.055$). The total number of mediastinal stations was similar in both groups ($p=0.133$), however, the rate of lobe-specific lymphadenectomy was higher in the U-VATS group ($p=0.005$).

Clinically, patients who underwent U-VATS showed decreased intraoperative bleeding ($p<0.001$), shorter duration of surgery ($p<0.001$), shorter length of hospital stay ($p<0.001$) as well as shorter duration of chest tube drainage ($p<0.001$). The operative mortality was not statistically different ($p=0.302$). In the U-VATS group, 5 (2%) patients required conversion to thoracotomy and 5 (2%) patients required a second incision. Therefore, 224 (96%) U-VATS lobectomies were completed by U-VATS approach.

In the propensity matched analysis, 211 patients from each group were matched. After assessing balance in baseline characteristics with standardised difference (Table 3), every characteristic included in the propensity score was well balanced between groups. The propensity matched analysis confirmed the results obtained in the unmatched analysis. In fact, every outcome significantly different in the unmatched analysis remained significantly different in the propensity matched analysis. For oncologic outcomes, U-VATS was similar to M-VATS according to the R-status ($p=0.082$) and the number of mediastinal stations dissected ($p=0.295$). U-VATS was superior in lobe-specific lymphadenectomy ($p=0.042$) and subcarinal dissection ($p=0.025$). For clinical outcomes, patients who underwent U-VATS had decreased intraoperative bleeding ($p<0.001$),

shorter surgery duration (p<0.001), shorter length of hospital stay (p<0.001) and duration of chest tube drainage (p<0.001).

6.2.5 Comment

This study confirms that lobectomy performed by U-VATS does not compromise the oncological quality of early stage non-small cell lung cancer patients undergoing resection. A complete evaluation of the quality of the tumor resection according to IASLC definitions was provided. There is clear need to improve the quality of the lymphadenectomy and increase the adoption of the lobe specific lymphadenectomy as suggested by IASLC when performing VATS lobectomy.

Our study is the largest on U-VATS in North-America. Several publications have measured the quality of resection of U-VATS using primarily the number of lymph nodes or the number of mediastinal stations retrieved (162, 163). Liu and colleagues compared 100 lobectomies by U-VATS and 342 lobectomies by M-VATS. U-VATS was associated with a greater number of total dissected lymph nodes (28.47 vs 25.23, p=0.013) and similar number of microscopic positive margin when compared to M-VATS (2 (2%) U-VATS vs 10 (3%) M-VATS, p=1.000) (163). Shen and colleagues reviewed 411 lobectomies: 115 U-VAT and 296 M-VATS. A propensity score matching analysis was performed and 100 cases were paired. In the matched analysis, the number of lymph nodes retrieved in both groups was similar (21.4 U-VATS vs 20.9 M-VATS, p=0.54). However, the lymphadenectomy was significantly longer in the U-VATS groups (29.6 minutes vs 17.4 minutes, p<0.001) (162).

When postoperative outcomes are compared, the length of hospital stay as well as the duration of chest tube drainage were both shorter with U-VATS. Similar results have been reported by other authors (162, 163, 166). The only randomised controlled trial comparing U-VATS to M-VATS was conducted by Perna and colleagues (165). They analysed the postoperative outcomes of 106 lobectomies (51 U-VATS and 55 M-VATS). Patients in the M-VATS group had a lobectomy either by two or three ports. The primary outcomes assessed were median visual analogue pain score and median morphine used in the first three days following surgery. There was no significant difference in both groups

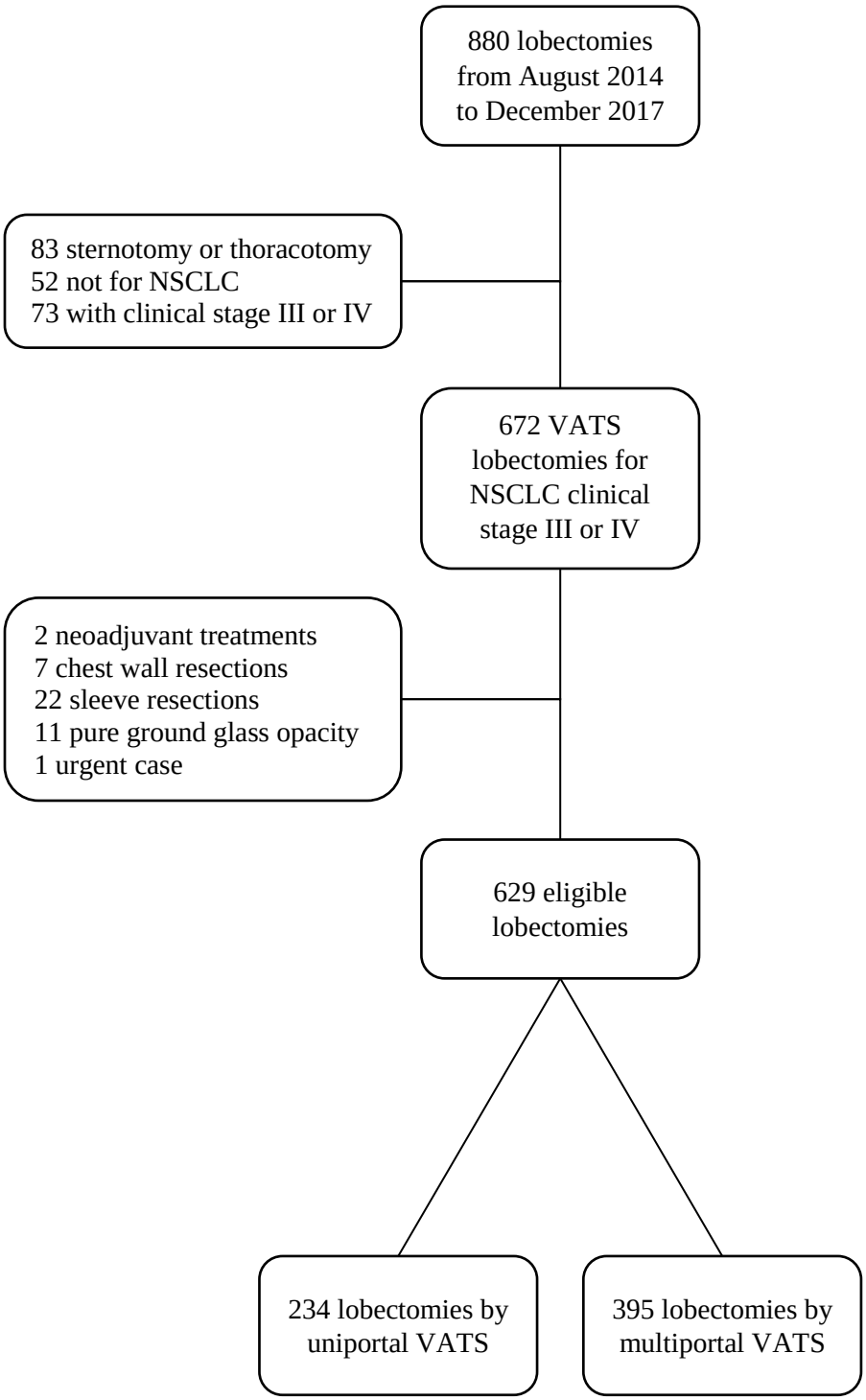
regarding the primary outcomes. Secondarily, there was no difference in duration of paravertebral catheter, length of hospital stay, duration of chest tube drainage, reoperation and operative mortality. Nevertheless, due to the small cohort, the authors suggested that the findings needed confirmation by a larger study (165).

There are several limitations to our study. This is a retrospective single-center study and all U-VATS lobectomy were performed by a single surgeon. Contrarily to IASLC definition of residual tumor classification, this study did not include systematic evaluation of the pathological status of the highest mediastinal node (only the highest mediastinal station) and the extracapsular extension of the lymph nodes retrieved separately from the main lung specimen. Finally, in our institution, lymph nodes are not counted, we measure the stations retrieved therefore, no comparison regarding the number of lymph nodes between groups was performed. A long-term survival analysis is still required to validate oncological efficacy of U-VATS compared to M-VATS.

In conclusion, the current study shows that according to IASLC definitions M-VATS is not superior to U-VATS in accomplishing a complete oncologic resection during thoracoscopic lobectomy. However, despite a very low rate of incomplete resection the rate of uncertain resection is extremely high.

6.2.6 Figure

Figure 1. Flow chart of eligible patients



6.2.7 Tables

Table 1. Baseline characteristics of unmatched patients

Characteristics	Uniportal VATS (N = 234)	Multiportal VATS (N = 395)	Standardized difference (%)
Age, in years[a]	65.7 ± 7.8	66.1 ± 8.0	5.6
Sex			
Female, n (%)	149 (64)	235 (59)	8.6
Male, n (%)	85 (36)	160 (41)	
Charlson comorbidity index, score[a]	2.7 ± 0.9	2.8 ± 0.9	5.2
Respiratory function			
FEV1, in % predicted[a]	87.5 ± 16.1	87.8 ± 19.0	1.4
DLCO, in % predicted[a]	87.5 ± 23.9	88.9 ± 24.2	6.9
Histopathology			
Adenocarcinoma, n (%)	176 (75)	289 (73)	
Squamous cell, n (%)	40 (17)	67 (17)	7.7
Other, n (%)	18 (8)	39 (10)	
Procedure			
Lobectomy, n (%)	220 (94)	370 (94)	1.4
Bilobectomy, n (%)	13 (6)	24 (6)	
Tumor location			
Right upper lobe, n (%)	89 (38)	128 (32)	
Right lower lobe, n (%)	33 (14)	60 (15)	
Middle lobe, n (%)	20 (9)	26 (7)	16.0
Left upper lobe, n (%)	52 (22)	105 (27)	
Left lower lobe, n (%)	27 (12)	52 (13)	
Multiple lobes, n (%)	13 (6)	24 (6)	
Body mass index, in kg/m^2 [a]	26.8 ± 5.3	27.2 ± 5.4	7.9
Smoking status			
Current smoker, n (%)	80 (34)	168 (43)	
Previous smoker (> 6 months), n (%)	138 (59)	208 (53)	18.1
Never smoked, n (%)	16 (7)	19 (5)	
Previous anatomic resection, n (%)	8 (3)	19 (5)	7.0
Clinical tumor size, in mm[a]	24.5 ± 11.8	27.3 ± 12.9	22.6
Clinical T status			
I, n (%)	153 (65)	222 (56)	
II, n (%)	51 (22)	138 (35)	30.2
III, n (%)	30 (13)	35 (9)	
Clinical N status			
I, n (%)	228 (97)	376 (95)	11.9
II, n (%)	6 (3)	19 (5)	
Clinical stage			
IA1	12 (5)	15 (4)	24.6
	75 (32)	102 (26)	

IA2	60 (26)	93 (24)
IA3	43 (18)	104 (26)
IB	10 (4)	27 (7)
IIA	34 (15)	54 (14)
IIB		

[a] Presented as mean ± standard deviation

FEV1: forced expiratory volume in 1 second

DLCO: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide

VATS: video-assisted thoracoscopic surgery

Table 2. Unmatched analysis of perioperative and postoperative outcomes

Outcomes	Uniportal VATS (N = 234)	Multiportal VATS (N = 395)	p-value
Oncologic			
R status			
Complete (R0), n (%)	48 (21)	53 (13)	0.055
Uncertain (R(un)), n (%)	182 (78)	336 (85)	
Incomplete (R1 or R2), n (%)	4 (2)	6 (2)	
Lope-specific lymphadenectomy, n (%)	55 (24)	58 (15)	0.005
Mediastinal stations dissected, stations[b]	2 (1-3)	2 (1-3)	0.133
Subcarinal dissection, n (%)	163 (70)	232 (59)	0.006
Positive highest mediastinal station, n (%)	9 (4)	8 (2)	0.173
Positive margin, n (%)	4 (2)	6 (2)	1.000
Clinical			
Intraoperative bleeding, in ml[b]	50 (20-100)	100 (40-150)	<.001
Duration of surgery, in minutes[a]	130.7 ± 40.8	159.4 ± 49.4	<.001
Conversion to thoracotomy, n (%)	5 (2)	20 (5)	0.069
Length of hospital stay, in days[b]	3 (3-5)	5 (3-7)	<.001
Duration of chest tube drainage, in days[b]	2 (2-4)	3 (2-6)	<.001
30-day mortality, n (%)	0 (0)	4 (1)	0.302

[a] Presented as mean ± standard deviation, compared with student t test

[b] Presented as median (interquartile range), compared with Wilcoxon Rank Sum

VATS: video-assisted thoracoscopic surgery

Table 3. Baseline characteristics of matched patients

Characteristics	Uniportal VATS (N = 211)	Multiportal VATS (N = 211)	Standardized difference (%)
Age, in years[a]	65.8 ± 7.6	66.1 ± 8.2	3.2
Sex			
Female, n (%)	136 (64)	127 (60)	8.8
Male, n (%)	75 (36)	84 (40)	
Charlson comorbidity index, score[a]	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.9	2.2
Respiratory function			
FEV1, in % predicted[a]	87.6 ± 16.2	89.2 ± 19.5	8.5
DLCO, in % predicted[a]	88.2 ± 23.8	87.9 ± 23.7	1.3
Histopathology			
Adenocarcinoma, n (%)	161 (76)	159 (75)	
Squamous cell, n (%)	32 (15)	34 (16)	2.6
Other, n (%)	18 (9)	18 (9)	
Procedure			
Lobectomy, n (%)	200 (95)	200 (95)	0.0
Bilobectomy, n (%)	11 (5)	11 (5)	
Tumor location			
Right upper lobe, n (%)	76 (36)	75 (36)	
Right lower lobe, n (%)	31 (15)	30 (14)	
Middle lobe, n (%)	17 (8)	19 (9)	4.8
Left upper lobe, n (%)	52 (25)	50 (24)	
Left lower lobe, n (%)	25 (12)	26 (12)	
Multiple lobes, n (%)	10 (5)	11 (5)	
Body mass index, in kg/m^2 [a]	26.8 ± 5.3	26.7 ± 5.2	1.4
Smoking status			
Current smoker, n (%)	78 (37)	83 (39)	5.8
Previous smoker (> 6 months), n (%)	120 (57)	117 (56)	
Never smoked, n (%)	13 (6)	11 (5)	
Previous anatomic resection, n (%)	8 (4)	5 (2)	8.2
Clinical tumor size, in mm[a]	24.7 ± 11.8	25.0 ± 11.9	2.7
Clinical T status			
I, n (%)	140 (66)	139 (66)	
II, n (%)	50 (24)	50 (24)	1.6
III, n (%)	21 (10)	22 (10)	
Clinical N status			
I, n (%)	205 (97)	204 (95)	2.7
II, n (%)	6 (3)	7 (5)	
Clinical stage			
IA1	11 (5)	12 (6)	9.0
IA2	67 (32)	61 (29)	
IA3	56 (26)	57 (27)	

IB	43 (20)	46 (22)
IIA	9 (4)	7 (3)
IIB	25 (12)	28 (13)

[a] Presented as mean ± standard deviation

FEV1: forced expiratory volume in 1 second

DLCO: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide

VATS: video-assisted thoracoscopic surgery

Table 4. Matched analysis of perioperative and postoperative outcomes

Outcomes	Uniportal VATS (N = 211)	Multiportal VATS (N = 211)	p-value
Oncologic			
R status			
Complete (R0), n (%)	41 (19)	29 (14)	0.082
Uncertain (R(un)), n (%)	168 (80)	182 (86)	
Incomplete (R1 or R2), n (%)	2 (1)	0 (0)	
Lope-specific lymphadenectomy, n (%)	46 (22)	30 (14)	0.042
Mediastinal stations dissected, stations[b]	2 (1-3)	2 (1-3)	0.295
Subcarinal dissection, n (%)	146 (69)	124 (59)	0.025
Positive highest mediastinal station, n (%)	8 (4)	4 (2)	0.241
Positive margin, n (%)	2 (1)	0 (0)	0.498
Clinical			
Intraoperative bleeding, in ml[b]	50 (20-100)	100 (30-150)	<.001
Duration of surgery, in minutes[a]	130.8 ± 41.5	157.5 ± 49.1	<.001
Conversion to thoracotomy, n (%)	5 (2)	12 (6)	0.083
Length of hospital stay, in days[b]	3 (3-5)	5 (3-7)	<.001
Duration of chest tube drainage, in days[b]	2 (2-4)	3 (2-6)	<.001
30-day mortality, n (%)	0 (0)	2 (1)	0.498

[a] Presented as mean ± standard deviation, compared with student t test

[b] Presented as median (interquartile range), compared with Wilcoxon Rank Sum

VATS: video-assisted thoracoscopic surgery

Conclusion

Cette évaluation de la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale a permis de montrer que cette technique est faisable et sécuritaire pour les patients. Elle pourrait même accélérer la récupération des patients. Sur le plan oncologique, aucune réduction de la qualité oncologique des résections en comparaison avec la technique chirurgicale standard n'a été identifiée. Cependant, il a été mis en lumière qu'une amélioration sera nécessaire concernant la qualité des lymphadénectomies en référence aux critères établis par l'*International Association for the Study of Lung Cancer*. À cet égard, il est recommandé qu'une évaluation à long terme soit menée pour confirmer l'absence de compromis oncologique. En revanche, au regard des résultats obtenus, à l'heure actuelle, il n'y a aucun signe indiquant que l'utilisation de cette technique devrait être restreinte ou cessée. En d'autres mots, les chirurgiens confortables avec cette technique peuvent continuer d'y avoir recours lorsque les indications requises sont présentes.

Sur le plan clinique, au moment d'écrire ces lignes, au moins deux études randomisées contrôlées sont en cours de recrutement pour préciser si cette technique offre vraiment des bénéfices cliniques. Il est toutefois important de préciser que la chirurgie par thoracoscopie vidéo-assistée uniportale n'est pas une finalité. Certains chirurgiens ont notamment déjà débuté la réalisation de résections pulmonaires sans intubation ou même de résections pulmonaires avec une approche sous-xyphoïdale (218-223). Les avantages et inconvénients de ces techniques encore plus émergentes restent à préciser et représentent des pistes d'investigation pour le futur.

Bibliographie

1. Société canadienne sur le cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. 2017.
2. Lewin G, Morissette K, Dickinson J, Bell N, Bacchus M, Singh H, et al. Recommendations on screening for lung cancer. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2016;188(6):425-32.
3. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(10):1653-71.
4. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. The New England journal of medicine. 2013;368(4):341-50.
5. Office of the Surgeon G, Office on S, Health. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
6. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. Tobacco control. 2012;21(2):96-101.
7. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(2):117-28.
8. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 NobelPrize.org: Nobel Media AB 2018; 2018 [Available from: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/.
9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1823-33.
10. Georgieva M, da Silveira Nogueira Lima JP, Aguiar P, Jr., de Lima Lopes G, Jr., Haaland B. Cost-effectiveness of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2018;124:248-54.
11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. The New England journal of medicine. 2018.
12. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(4):252-71.
13. Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Ramessur R, Murray G, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. The lancet Psychiatry. 2014;1(5):343-50.
14. Sullivan DR, Ganzini L, Duckart JP, Lopez-Chavez A, Deffebach ME, Thielke SM, et al. Treatment receipt and outcomes among lung cancer patients with depression. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2014;26(1):25-31.
15. Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Gourley C, Wall L, et al. Integrated collaborative care for major depression comorbid with a poor prognosis cancer (SMaRT Oncology-3): a multicentre randomised controlled trial in patients with lung cancer. The Lancet Oncology. 2014;15(10):1168-76.
16. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. Psychological medicine. 2010;40(11):1797-810.
17. Marlow LA, Waller J, Wardle J. Does lung cancer attract greater stigma than other cancer types? Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2015;88(1):104-7.

18. Cataldo JK, Brodsky JL. Lung cancer stigma, anxiety, depression and symptom severity. Oncology. 2013;85(1):33-40.
19. Gonzalez BD, Jacobsen PB. Depression in lung cancer patients: the role of perceived stigma. Psycho-oncology. 2012;21(3):239-46.
20. Carter-Harris L, Hermann CP, Schreiber J, Weaver MT, Rawl SM. Lung cancer stigma predicts timing of medical help-seeking behavior. Oncology nursing forum. 2014;41(3):E203-10.
21. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(9):1243-60.
22. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(28):4539-44.
23. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2001;31(2-3):139-48.
24. Kim CH, Lee YC, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim WY, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). International journal of cancer. 2014;135(8):1918-30.
25. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Differences between small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer among tobacco smokers. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2007;56(2):161-6.
26. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. Chest. 2001;120(5):1577-83.
27. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, Borghaei H, Chow LQ, Downey RJ, et al. Small cell lung cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2013;11(1):78-98.
28. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2010;21 Suppl 7:vii65-71.
29. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer. 2008;113(1):5-21.
30. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. The New England journal of medicine. 2011;365(5):395-409.
31. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. PloS one. 2015;10(3):e0121323.
32. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. Thorax. 2013;68(6):551-64.
33. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):324s-39s.
34. Veronesi G, Bottoni E, Finocchiaro G, Alloisio M. When is surgery indicated for small-cell lung cancer? Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2015;90(3):582-9.
35. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallieres E, Groome P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Journal of

thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2017;12(7):1109-21.
36. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2014;84(1):13-22.
37. Sider L. Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. Radiologic clinics of North America. 1990;28(3):583-97.
38. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149s-60s.
39. Chaudhuri MR. Primary pulmonary cavitating carcinomas. Thorax. 1973;28(3):354-66.
40. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 6.2018). 2018.
41. 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(5 Suppl):e278S-e313S.
42. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B, et al. Treatment of stage IV 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(5 Suppl):e341S-e68S.
43. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1995;110(3):601-5.
44. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Yokose T, et al. Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected nonsmall cell lung carcinoma. A comparison of prognostic factors for each pathologic TNM stage based on multivariate analyses. Cancer. 1999;86(10):1976-84.
45. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2008;3(1):46-52.
46. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, Marks RS, Okuno SH, Williams BA, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2006;131(5):1014-20.
47. Kawase A, Yoshida J, Ishii G, Nakao M, Aokage K, Hishida T, et al. Differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung: are adenocarcinoma and squamous cell carcinoma prognostically equal? Japanese journal of clinical oncology. 2012;42(3):189-95.
48. Zhang J, Gold KA, Lin HY, Swisher SG, Xing Y, Lee JJ, et al. Relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC): an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(4):682-90.
49. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW, Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1997;89(21):1580-6.

50. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. Cancer. 1996;77(12):2464-70.
51. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. Nature reviews Cancer. 2007;7(10):778-90.
52. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. The New England journal of medicine. 2010;362(25):2380-8.
53. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine. 2014;371(23):2167-77.
54. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(2):244-85.
55. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. The Annals of thoracic surgery. 2002;74(5):1635-9.
56. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. Radiology. 2001;220(3):803-9.
57. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, Eleazar J, Assaad A, Sonett JR, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. The American journal of surgical pathology. 2009;33(3):462-9.
58. Travis WD, Garg K, Franklin WA, Wistuba, II, Sabloff B, Noguchi M, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(14):3279-87.
59. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Management of ground-glass opacities: should all pulmonary lesions with ground-glass opacity be surgically resected? Translational lung cancer research. 2013;2(5):354-63.
60. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2013;266(1):304-17.
61. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC. Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994. Cancer. 1997;79(5):906-14.
62. Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. Preventive medicine. 1997;26(4):451-6.
63. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. Cancer. 1997;80(3):382-8.
64. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. Cancer research. 1994;54(20):5284-95.
65. Gray N. The consequences of the unregulated cigarette. Tobacco control. 2006;15(5):405-8.
66. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clinics in chest medicine. 2011;32(4):605-44.
67. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming

Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(7):990-1003.
68. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(12):1675-84.
69. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(11):1515-22.
70. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203.
71. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):39-51.
72. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
73. Xu DM, van Klaveren RJ, de Bock GH, Leusveld A, Zhao Y, Wang Y, et al. Limited value of shape, margin and CT density in the discrimination between benign and malignant screen detected solid pulmonary nodules of the NELSON trial. European journal of radiology. 2008;68(2):347-52.
74. Seemann MD, Staebler A, Beinert T, Dienemann H, Obst B, Matzko M, et al. Usefulness of morphological characteristics for the differentiation of benign from malignant solitary pulmonary lesions using HRCT. European radiology. 1999;9(3):409-17.
75. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging 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(5 Suppl):e211S-e50S.
76. Bandi V, Lunn W, Ernst A, Eberhardt R, Hoffmann H, Herth FJ. Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study. Chest. 2008;133(4):881-6.
77. Tahiri M, Khereba M, Thiffault V, Ferraro P, Duranceau A, Martin J, et al. Preoperative assessment of chest wall invasion in non-small cell lung cancer using surgeon-performed ultrasound. The Annals of thoracic surgery. 2014;98(3):984-9.
78. Prenzel KL, Monig SP, Sinning JM, Baldus SE, Brochhagen HG, Schneider PM, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. Chest. 2003;123(2):463-7.
79. Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsunaga N, Sugi K, et al. Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen. Chest. 1996;110(4):1004-8.
80. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. Radiology. 2008;246(3):772-82.

81. Tanaka T, Shinya T, Sato S, Mitsuhashi T, Ichimura K, Soh J, et al. Predicting pleural invasion using HRCT and 18F-FDG PET/CT in lung adenocarcinoma with pleural contact. Annals of nuclear medicine. 2015;29(9):757-65.
82. Bille A, Okiror L, Skanjeti A, Errico L, Arena V, Penna D, et al. The prognostic significance of maximum standardized uptake value of primary tumor in surgically treated non-small-cell lung cancer patients: analysis of 413 cases. Clinical lung cancer. 2013;14(2):149-56.
83. Guerrera F, Errico L, Evangelista A, Filosso PL, Ruffini E, Lisi E, et al. Exploring Stage I non-small-cell lung cancer: development of a prognostic model predicting 5-year survival after surgical resectiondagger. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2015;47(6):1037-43.
84. Paesmans M, Garcia C, Wong CY, Patz EF, Jr., Komaki R, Eschmann S, et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. The European respiratory journal. 2015;46(6):1751-61.
85. Liao WY, Chen MZ, Chang YL, Wu HD, Yu CJ, Kuo PH, et al. US-guided transthoracic cutting biopsy for peripheral thoracic lesions less than 3 cm in diameter. Radiology. 2000;217(3):685-91.
86. Sangha BS, Hague CJ, Jessup J, O'Connor R, Mayo JR. Transthoracic Computed Tomography-Guided Lung Nodule Biopsy: Comparison of Core Needle and Fine Needle Aspiration Techniques. Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes. 2016;67(3):284-9.
87. Yang W, Sun W, Li Q, Yao Y, Lv T, Zeng J, et al. Diagnostic Accuracy of CT-Guided Transthoracic Needle Biopsy for Solitary Pulmonary Nodules. PloS one. 2015;10(6):e0131373.
88. Ocak S, Duplaquet F, Jamart J, Pirard L, Weynand B, Delos M, et al. Diagnostic Accuracy and Safety of CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsies: 14-Gauge versus 22-Gauge Needles. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2016;27(5):674-81.
89. Roth K, Eagan TM, Andreassen AH, Leh F, Hardie JA. A randomised trial of endobronchial ultrasound guided sampling in peripheral lung lesions. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2011;74(2):219-25.
90. Paone G, Nicastri E, Lucantoni G, Dello Iacono R, Battistoni P, D'Angeli AL, et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. Chest. 2005;128(5):3551-7.
91. Zhang Q, Zhang S, Xu X, Xu Q, Zhou J. Value of radial probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and computer tomography-guided transthoracic needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. Medicine. 2017;96(34):e7843.
92. Evison M, Crosbie PA, Morris J, Martin J, Barber PV, Booton R. Can computed tomography characteristics predict outcomes in patients undergoing radial endobronchial ultrasound-guided biopsy of peripheral lung lesions? Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2014;9(9):1393-7.
93. Guvenc C, Yserbyt J, Testelmans D, Zanca F, Carbonez A, Ninane V, et al. Computed tomography characteristics predictive for radial EBUS-miniprobe-guided diagnosis of pulmonary lesions. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(3):472-8.
94. Minezawa T, Okamura T, Yatsuya H, Yamamoto N, Morikawa S, Yamaguchi T, et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for

small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. BMC medical imaging. 2015;15:21.
95. Berania I, Kazakov J, Khereba M, Goudie E, Ferraro P, Thiffault V, et al. Endoscopic Mediastinal Staging in Lung Cancer Is Superior to "Gold Standard" Surgical Staging. The Annals of thoracic surgery. 2016;101(2):547-50.
96. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, Kolodziej M, Figura J, Cmiel A, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy--a prospective study. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2010;37(5):1180-4.
97. Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(2):331-7.
98. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011;142(6):1393-400.e1.
99. Zhang R, Mietchen C, Kruger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, et al. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. Journal of cardiothoracic surgery. 2012;7:51.
100. Fernandez-Villar A, Leiro-Fernandez V, Botana-Rial M, Represas-Represas C, Nunez-Delgado M. The endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy learning curve for mediastinal and hilar lymph node diagnosis. Chest. 2012;141(1):278-9.
101. Medford ARL. Learning curve for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Chest. 2012;141(6):1643.
102. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Training and proficiency in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A systematic review. Respirology (Carlton, Vic). 2017;22(8):1547-57.
103. Stather DR, Chee A, MacEachern P, Dumoulin E, Hergott CA, Gelberg J, et al. Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows. Respirology (Carlton, Vic). 2015;20(2):333-9.
104. Steinfort DP, Hew MJ, Irving LB. Bronchoscopic evaluation of the mediastinum using endobronchial ultrasound: a description of the first 216 cases carried out at an Australian tertiary hospital. Internal medicine journal. 2011;41(12):815-24.
105. Wahidi MM, Hulett C, Pastis N, Shepherd RW, Shofer SL, Mahmood K, et al. Learning experience of linear endobronchial ultrasound among pulmonary trainees. Chest. 2014;145(3):574-8.
106. Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, Prakash UB, Swanson KL, Utz JP, et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration. The Annals of thoracic surgery. 2010;90(6):1753-7.
107. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Diseases of the chest. 1959;36:343-52.
108. Anraku M, Miyata R, Compeau C, Shargall Y. Video-assisted mediastinoscopy compared with conventional mediastinoscopy: are we doing better? The Annals of thoracic surgery. 2010;89(5):1577-81.
109. Cho JH, Kim J, Kim K, Choi YS, Kim HK, Shim YM. A comparative analysis of video-assisted mediastinoscopy and conventional mediastinoscopy. The Annals of thoracic surgery. 2011;92(3):1007-11.

110. Leschber G, Sperling D, Klemm W, Merk J. Does video-mediastinoscopy improve the results of conventional mediastinoscopy? European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2008;33(2):289-93.
111. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. The Annals of thoracic surgery. 1966;2(4):532-9.
112. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e166S-e90S.
113. 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. The Annals of thoracic surgery. 2015;100(1):271-6.
114. Ferguson MK, Dignam JJ, Siddique J, Vigneswaran WT, Celauro AD. Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2012;41(5):e81-6.
115. Laursen LO, Petersen RH, Hansen HJ, Jensen TK, Ravn J, Konge L. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer is associated with a lower 30-day morbidity compared with lobectomy by thoracotomy. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;49(3):870-5.
116. Lee JH, Song EM, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH. Forced expiratory volume in one second as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011;6(2):305-9.
117. Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC, Freedman N, Faber LP, Warren WH, et al. Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. Journal of surgical oncology. 2009;100(8):703-7.
118. Takx RA, Vliegenthart R, Mohamed Hoesein FA, Isgum I, de Koning HJ, Mali WP, et al. Pulmonary function and CT biomarkers as risk factors for cardiovascular events in male lung cancer screening participants: the NELSON study. European radiology. 2015;25(1):65-71.
119. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciurba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. Respiratory medicine. 2007;101(8):1790-7.
120. Brunelli A, Pompili C, Salati M, Refai M, Berardi R, Mazzanti P, et al. Preoperative maximum oxygen consumption is associated with prognosis after pulmonary resection in stage I non-small cell lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 2014;98(1):238-42.
121. Loewen GM, Watson D, Kohman L, Herndon JE, 2nd, Shennib H, Kernstine K, et al. Preoperative exercise Vo2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(7):619-25.
122. Macewen W. The Cavendish Lecture ON SOME POINTS IN THE SURGERY OF THE LUNG. British medical journal. 1906;2(2375):1-7.
123. Lindskog GE. A history of pulmonary resection. The Yale journal of biology and medicine. 1957;30(3):187-200.
124. Naef AP. Hugh Morriston Davies: first dissection lobectomy in 1912. The Annals of thoracic surgery. 1993;56(4):988-9.
125. Davies HM. Recent advances in the surgery of the lung and pleura. Br J Surg. 1913;1(2):228-58.

126. Fann JI. Historical perspectives of the American Association for Thoracic Surgery: Harold Brunn (1874-1951). The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011;141(4):872-4.
127. Graham EA, Singer JJ. Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. By Evarts A. Graham and J. J. Singer. Jama. 1984;251(2):257-60.
128. Bonfils-Roberts EA. The rib spreader: a chapter in the history of thoracic surgery. Chest. 1972;61(5):469-74.
129. . !!! INVALID CITATION !!! {}.
130. Robinson S, Floyd C. Artificial Pneumothorax as a Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Transactions of the American Climatological Association for the year American Climatological Association. 1911;27:289-383.
131. Rhodes H. THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS BY INDUCING AN ARTIFICIAL PNEUMOTHORAX. British medical journal. 1911;2(2652):1062-4.
132. Braimbridge MV. The history of thoracoscopic surgery. The Annals of thoracic surgery. 1993;56(3):610-4.
133. Cao C, D'Amico T, Demmy T, Dunning J, Gossot D, Hansen H, et al. Less is more: a shift in the surgical approach to non-small-cell lung cancer. The Lancet Respiratory medicine. 2016;4(3):e11-2.
134. Lewis RJ, Caccavale RJ, Sisler GE, Mackenzie JW. One hundred consecutive patients undergoing video-assisted thoracic operations. The Annals of thoracic surgery. 1992;54(3):421-6.
135. Walker WS, Carnochan FM, Pugh GC. Thoracoscopic pulmonary lobectomy. Early operative experience and preliminary clinical results. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1993;106(6):1111-7.
136. McKenna RJ, Jr. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery with mediastinal node sampling for lung cancer. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1994;107(3):879-81; discussion 81-2.
137. Roviaro G, Varoli F, Rebuffat C, Vergani C, D'Hoore A, Scalambra SM, et al. Major pulmonary resections: pneumonectomies and lobectomies. The Annals of thoracic surgery. 1993;56(3):779-83.
138. Kaseda S, Aoki T, Hangai N, Shimizu K. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. The Annals of thoracic surgery. 2000;70(5):1644-6.
139. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Di Francesco F, Basilio Poddie D. Video-assisted thoracic surgery major pulmonary resections. Present experience. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2001;20(3):437-42.
140. Daniels LJ, Balderson SS, Onaitis MW, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 2002;74(3):860-4.
141. Walker WS, Codispoti M, Soon SY, Stamenkovic S, Carnochan F, Pugh G. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2003;23(3):397-402.
142. McKenna RJ, Jr., Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. The Annals of thoracic surgery. 2006;81(2):421-5; discussion 5-6.
143. Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ, Jr., Green MR, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a

prospective, multi-institution feasibility study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(31):4993-7.
144. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2010;139(2):366-78.
145. Paul S, Sedrakyan A, Chiu YL, Nasar A, Port JL, Lee PC, et al. Outcomes after lobectomy using thoracoscopy vs thoracotomy: a comparative effectiveness analysis utilizing the Nationwide Inpatient Sample database. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;43(4):813-7.
146. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hurtgen M, Petersen RH, 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. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;49(2):602-9.
147. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. The Annals of thoracic surgery. 2012;94(2):347-53; discussion 53.
148. Licht PB, Jorgensen OD, Ladegaard L, Jakobsen E. A national study of nodal upstaging after thoracoscopic versus open lobectomy for clinical stage I lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 2013;96(3):943-9; discussion 9-50.
149. Medbery RL, Gillespie TW, Liu Y, Nickleach DC, Lipscomb J, Sancheti MS, et al. Nodal Upstaging Is More Common with Thoracotomy than with VATS During Lobectomy for Early-Stage Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(2):222-33.
150. Yang CJ, Kumar A, Klapper JA, Hartwig MG, Tong BC, Harpole DH, Jr., et al. A National Analysis of Long-term Survival Following Thoracoscopic Versus Open Lobectomy for Stage I Non-small-cell Lung Cancer. Annals of surgery. 2017.
151. Boffa DJ, Kosinski AS, Furnary AP, Kim S, Onaitis MW, Tong BC, et al. Minimally Invasive Lung Cancer Surgery Performed by Thoracic Surgeons as Effective as Thoracotomy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018:Jco2018778977.
152. Cao C, Zhu ZH, Yan TD, Wang Q, Jiang G, Liu L, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small-cell lung cancer: a propensity score analysis based on a multi-institutional registry. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;44(5):849-54.
153. Ezer N, Kale M, Sigel K, Lakha S, Mhango G, Goodman E, et al. Outcomes after Video-assisted Thoracoscopic Lobectomy versus Open Lobectomy for Early-Stage Lung Cancer in Older Adults. Annals of the American Thoracic Society. 2018;15(1):76-82.
154. Lee PC, Nasar A, Port JL, Paul S, Stiles B, Chiu YL, et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. The Annals of thoracic surgery. 2013;96(3):951-60; discussion 60-1.
155. Taioli E, Lee DS, Lesser M, Flores R. Long-term survival in video-assisted thoracoscopic lobectomy vs open lobectomy in lung-cancer patients: a meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;44(4):591-7.
156. Tuminello S, Liu B, Wolf A, Alpert N, Taioli E, Flores RM. Comparison of In-Hospital and Long-term Outcomes of Sublobar Lung Cancer Surgery by VATS and Open Techniques. American journal of clinical oncology. 2018.

157. Onaitis MW, Petersen RP, Balderson SS, Toloza E, Burfeind WR, Harpole DH, Jr., et al. Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: experience with 500 consecutive patients. Annals of surgery. 2006;244(3):420-5.
158. Passera E, Rocco G. From full thoracotomy to uniportal video-assisted thoracic surgery: lessons learned. Journal of visualized surgery. 2017;3:36.
159. Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections. The Annals of thoracic surgery. 2004;77(2):726-8.
160. Gonzalez D, Paradela M, Garcia J, Dela Torre M. Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2011;12(3):514-5.
161. Gonzalez-Rivas D, Paradela M, Fernandez R, Delgado M, Fieira E, Mendez L, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience. The Annals of thoracic surgery. 2013;95(2):426-32.
162. Shen Y, Wang H, Feng M, Xi Y, Tan L, Wang Q. Single- versus multiple-port thoracoscopic lobectomy for lung cancer: a propensity-matched studydagger. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;49 Suppl 1:i48-53.
163. Liu CC, Shih CS, Pennarun N, Cheng CT. Transition from a multiport technique to a single-port technique for lung cancer surgery: is lymph node dissection inferior using the single-port technique?dagger. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;49 Suppl 1:i64-72.
164. Dai F, Meng S, Mei L, Guan C, Ma Z. Single-port video-assisted thoracic surgery in the treatment of non-small cell lung cancer: a propensity-matched comparative analysis. Journal of thoracic disease. 2016;8(10):2872-8.
165. Perna V, Carvajal AF, Torrecilla JA, Gigirey O. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy versus other video-assisted thoracoscopic lobectomy techniques: a randomized study. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;50(3):411-5.
166. Harris CG, James RS, Tian DH, Yan TD, Doyle MP, Gonzalez-Rivas D, et al. Systematic review and meta-analysis of uniportal versus multiportal video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. Annals of cardiothoracic surgery. 2016;5(2):76-84.
167. Osarogiagbon RU, Ray MA, Faris NR, Smeltzer MP, Fehnel C, Houston-Harris C, et al. Prognostic Value of National Comprehensive Cancer Network Lung Cancer Resection Quality Criteria. The Annals of thoracic surgery. 2017;103(5):1557-65.
168. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2005;49(1):25-33.
169. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):e5-16.
170. Hofmann HS, Taege C, Lautenschlager C, Neef H, Silber RE. Microscopic (R1) and macroscopic (R2) residual disease in patients with resected non-small cell lung cancer. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2002;21(4):606-10.
171. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011;141(3):662-70.

172. Hughes MJ, Chowdhry MF, Woolley SM, Walker WS. In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2011;13(3):311-5.
173. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. The Annals of thoracic surgery. 2000;70(2):358-65; discussion 65-6.
174. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 2005;80(1):268-74; discussion 74-5.
175. Shen-Tu Y, Mao F, Pan Y, Wang W, Zhang L, Zhang H, et al. Lymph node dissection and survival in patients with early stage nonsmall cell lung cancer: A 10-year cohort study. Medicine. 2017;96(43):e8356.
176. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2002;36(1):1-6.
177. Mokhles S, Macbeth F, Treasure T, Younes RN, Rintoul RC, Fiorentino F, et al. Systematic lymphadenectomy versus sampling of ipsilateral mediastinal lymph-nodes during lobectomy for non-small-cell lung cancer: a systematic review of randomized trials and a meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2017;51(6):1149-56.
178. Goldstraw P. Report on the International workshop on intrathoracic staging, London, October 1996. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 1997(18):107-11.
179. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1998;116(6):949-53.
180. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 1999;16 Suppl 1:S17-24.
181. Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Freixinet J, de la Torre M, Torres-Garcia AJ, Pun YW, et al. Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2005;28(4):622-8.
182. Adachi H, Sakamaki K, Nishii T, Yamamoto T, Nagashima T, Ishikawa Y, et al. Lobe-Specific Lymph Node Dissection as a Standard Procedure in Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer: A Propensity Score Matching Study. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2017;12(1):85-93.
183. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 2006;81(3):1028-32.
184. Maniwa T, Okumura T, Isaka M, Nakagawa K, Ohde Y, Kondo H. Recurrence of mediastinal node cancer after lobe-specific systematic nodal dissection for non-small-cell lung cancer. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;44(1):e59-64.
185. Jiang W, Chen X, Xi J, Wang Q. Selective mediastinal lymphadenectomy without intraoperative frozen section examinations for clinical stage I non-small-cell lung cancer: retrospective study of 403 cases. World journal of surgery. 2013;37(2):392-7.
186. Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, Mori S, Hatooka S, Mitsudomi T. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient

outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: a large-scale retrospective cohort study applying a propensity score. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2010;139(4):1001-6.
187. Lacasse Y, Bucher HC, Wong E, Griffith L, Walter S, Ginsberg RJ, et al. "Incomplete resection" in non-small cell lung cancer: need for a new definition. Canadian Lung Oncology Group. The Annals of thoracic surgery. 1998;65(1):220-6.
188. Zheng H, Hu XF, Jiang GN, Gao W, Jiang S, Xie HK, et al. Define relative incomplete resection by highest mediastinal lymph node metastasis for non-small cell lung cancers: rationale based on prognosis analysis. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2011;72(3):348-54.
189. Sakao Y, Miyamoto H, Yamazaki A, Oh T, Fukai R, Shiomi K, et al. Prognostic significance of metastasis to the highest mediastinal lymph node in nonsmall cell lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 2006;81(1):292-7.
190. Luchini C, Veronese N, Nottegar A, Cheng M, Kaneko T, Pilati C, et al. Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic moderator in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2018;472(6):939-47.
191. Sawabata N, Matsumura A, Motohiro A, Osaka Y, Gennga K, Fukai S, et al. Malignant minor pleural effusion detected on thoracotomy for patients with non-small cell lung cancer: is tumor resection beneficial for prognosis? The Annals of thoracic surgery. 2002;73(2):412-5.
192. Okamoto T, Iwata T, Mizobuchi T, Hoshino H, Moriya Y, Yoshida S, et al. Pulmonary resection for lung cancer with malignant pleural disease first detected at thoracotomy. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2012;41(1):25-30.
193. Fiorelli A, Santini M. In lung cancer patients where a malignant pleural effusion is found at operation could resection ever still be justified? Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2013;17(2):407-12.
194. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Trinkaus K, Govindan R. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2012;7(10):1485-9.
195. Lim E, Clough R, Goldstraw P, Edmonds L, Aokage K, Yoshida J, et al. Impact of positive pleural lavage cytology on survival in patients having lung resection for non-small-cell lung cancer: An international individual patient data meta-analysis. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2010;139(6):1441-6.
196. Saso S, Rao C, Ashrafian H, Ghaem-Maghami S, Darzi A, Athanasiou T. Positive pre-resection pleural lavage cytology is associated with increased risk of lung cancer recurrence in patients undergoing surgical resection: a meta-analysis of 4450 patients. Thorax. 2012;67(6):526-32.
197. Kameyama K, Okumura N, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Tada H, et al. Prognostic value of intraoperative pleural lavage cytology for non-small cell lung cancer: the influence of positive pleural lavage cytology results on T classification. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2014;148(6):2659-64.
198. Shoji F, Yamazaki K, Kouso H, Mori R, Takeo S. The Impact of Pleural Lavage Cytology Both Before and After Lung Resection on Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer. The Annals of thoracic surgery. 2016;101(6):2141-6.
199. Tomizawa K, Nishino M, Sesumi Y, Kobayashi Y, Sato K, Chiba M, et al. Prognostic impact of pleural lavage cytology in patients with primary lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2016;102:60-4.

200. Wang CM, Ling ZG, Wu YB, Cai SQ, Tang ZM, Wu C, et al. Prognostic Value of Pleural Lavage Cytology in Patients with Lung Cancer Resection: An Updated Meta-Analysis. PloS one. 2016;11(7):e0157518.
201. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. Cancer. 2002;94(9):2511-6.
202. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1978;76(6):832-9.
203. Mountain CF. Surgical therapy in lung cancer: biologic, physiologic, and technical determinants. Seminars in oncology. 1974;1(3):253-8.
204. Shields TW. The fate of patients after incomplete resection of bronchial carcinoma. Surgery, gynecology & obstetrics. 1974;139(4):569-72.
205. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1988;6(1):9-17.
206. Nakahashi H, Yasumoto K, Ishida T, Nagashima A, Nishino T, Oka T, et al. Results of surgical treatment of patients with T3 non-small cell lung cancer. The Annals of thoracic surgery. 1988;46(2):178-81.
207. Gagliasso M, Migliaretti G, Ardissone F. Assessing the prognostic impact of the International Association for the Study of Lung Cancer proposed definitions of complete, uncertain, and incomplete resection in non-small cell lung cancer surgery. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2017;111:124-30.
208. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
209. Yeung C, Gilbert S. The state of uniportal video-assisted thoracoscopic surgery in North America: a survey of thoracic surgeons. Journal of visualized surgery. 2018;4:19.
210. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2014;45(5):787-98.
211. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):39-51.
212. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases. 1987;40(5):373-83.
213. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. Pharmaceutical statistics. 2011;10(2):150-61.
214. Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. Statistics in medicine. 2008;27(12):2037-49.
215. Drevet G, Ugalde Figueroa P. Uniportal video-assisted thoracoscopic surgery: safety, efficacy and learning curve during the first 250 cases in Quebec, Canada. Annals of cardiothoracic surgery. 2016;5(2):100-6.
216. Sihoe AD. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. Journal of thoracic disease. 2014;6(Suppl 6):S604-17.

217. Tu CC, Hsu PK. Global development and current evidence of uniportal thoracoscopic surgery. Journal of thoracic disease. 2016;8(Suppl 3):S308-18.
218. Buitrago R, Serna A, Gonzalez-Rivas D, Beltran R, Palacio CM, Parades P, et al. First non-intubated uniportal video-assisted pulmonary lobectomy in America. Journal of visualized surgery. 2016;2:144.
219. Gonzalez-Rivas D, Yang Y, Guido W, Jiang G. Non-intubated (tubeless) uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy. Annals of cardiothoracic surgery. 2016;5(2):151-3.
220. Hernandez-Arenas LA, Lin L, Yang Y, Liu M, Guido W, Gonzalez-Rivas D, et al. Initial experience in uniportal subxiphoid video-assisted thoracoscopic surgery for major lung resections. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;50(6):1060-6.
221. Liu J, Cui F, Pompeo E, Gonzalez-Rivas D, Chen H, Yin W, et al. The impact of non-intubated versus intubated anaesthesia on early outcomes of video-assisted thoracoscopic anatomical resection in non-small-cell lung cancer: a propensity score matching analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;50(5):920-5.
222. Song N, Zhao DP, Jiang L, Bao Y, Jiang GN, Zhu YM, et al. Subxiphoid uniportal video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for lobectomy: a report of 105 cases. Journal of thoracic disease. 2016;8(Suppl 3):S251-7.
223. Wang ML, Galvez C, Chen JS, Navarro-Martinez J, Bolufer S, Hung MH, et al. Non-intubated single-incision video-assisted thoracic surgery: a two-center cohort of 188 patients. Journal of thoracic disease. 2017;9(8):2587-98.