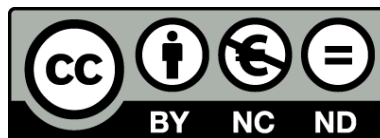




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Influencia del IMC y del estado inflamatorio en los resultados postoperatorios del Carcinoma de Pulmón: análisis de la Cirugía Robótica como contribución al tratamiento

Camilo Andrés Moreno Mayorga



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Influencia del IMC y del estado inflamatorio en los resultados postoperatorios del carcinoma de pulmón: análisis de la cirugía robótica como contribución al tratamiento

Memoria de tesis doctoral presentada por Camilo Andrés Moreno Mayorga para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona.

Directora:

Dra. Anna Ureña Lluveras

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico quirúrgicas.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona.
Servicio de Cirugía Torácica. Instituto Clínico Respiratorio.
Hospital Clínic de Barcelona.

Codirector y Tutor:

Dr. Ricard Ramos Izquierdo

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico quirúrgicas.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Barcelona.
Servicio de Cirugía Torácica. Instituto Clínico Respiratorio.
Hospital Clínic de Barcelona.

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad de Barcelona
Febrero 2025

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a Dios por su bendición y por guiarme en cada paso de este camino.

A mi esposa Sindy, por su amor, comprensión, paciencia y apoyo incondicional durante todo este proceso.

A mi madre y hermanos, quienes siempre han creído en mí y han sido una fuente constante de motivación.

A la memoria de mi padre, por inculcar en mí los valores y principios que me han guiado y me han formado como persona.

A mis directores, por sembrar en mí la idea de realizar esta tesis doctoral durante la residencia y brindarme las herramientas necesarias para llevarla a cabo. Sin su apoyo y guía, este proyecto no habría sido posible.

Al servicio de Cirugía Torácica de Bellvitge, adjuntos y residentes, su colaboración y apoyo en las diferentes fases de esta tesis ha sido fundamental. Este trabajo es, en gran parte, el resultado de un esfuerzo en equipo.

Extiendo mi gratitud a la Unidad Funcional de Pulmón, al equipo de anestesiología, y al personal de enfermería de planta y quirófano. Su labor y dedicación han sido esenciales para la atención de los pacientes y mantener el nivel asistencial que permitió realizar esta investigación.

Un agradecimiento especial a los pacientes, por su confianza y disposición, son el centro de nuestro esfuerzo y la razón de nuestro compromiso diario.

Agradezco al Hospital Universitario de Bellvitge por brindarme, durante estos últimos cinco años, la oportunidad no solo de formarme como cirujano, sino también de desarrollar mi tesis doctoral.

Finalmente, mi gratitud a los miembros del tribunal de esta tesis, por su tiempo y dedicación en la evaluación de este trabajo. Su aportación es un privilegio para este proyecto y mi desarrollo profesional.

Índice

<i>Artículos de la tesis</i>	14
<i>Resumen en catalán</i>	16
<i>Introducción</i>	21
Cáncer de Pulmón no Célula Pequeña.....	22
Epidemiología.....	22
Histología.....	24
Estadificación	25
Cribado	29
Diagnóstico.....	30
Tratamiento del Cáncer de Pulmón no Célula Pequeña	31
Tratamiento quirúrgico del CPNCP.....	32
Tratamiento sistémico del CPNCP	33
Linfadenectomía en el Cáncer de Pulmón.....	35
Cirugía Asistida por Robot	39
Índice de Masa Corporal (IMC)	45
Estado Inflamatorio y Cáncer	47
<i>Hipótesis</i>	51
<i>Objetivo Principal</i>	52
<i>Objetivos secundarios</i>	53
<i>Material, metodos y resultados</i>	54

Artículo 1. The Influence of Preoperative Nutritional and Systemic Inflammatory Status on Perioperative Outcomes following DaVinci Robot-Assisted Thoracic Lung Cancer Surgery..... 55

Artículo 2. A Comparison of Total Thoracoscopic and Robotic Surgery for Lung Cancer Lymphadenectomy..... 65

Discusión 76

 Limitaciones 86

Conclusiones..... 87

Bibliografía..... 89

Índice de figuras

Figura 1. Incidencia y Mortalidad del Cáncer según GLOBOCAN 2020 (1)	17
Figura 2. Algoritmo para la estratificación ganglionar en pacientes con CPNCP no metastásico, sugerido por la ESMO (16)	23
Figura 3. Principales cambios entre la 8ª y 9ª edición del TNM. Imagen tomada de Rami-Porta et al., J Thorac Oncol, 2024 (17)	24
Figura 4. Algoritmo de tratamiento sistémico para el CPNCP en etapa temprana (etapa IB-III A) y no resecable localmente avanzada (etapa III), sugerido por la ESMO (16)	29
Figura 5. Proporción de casos realizados por toracotomía (open), VATS y RATS en la GTDS de 2013 al 2020 (29)	39

Índice de tablas

Tabla 1. Estadios CPNCP, Adaptación de “Staging and stage grouping UICC TNM 8” (15)	22
Tabla 2. Metaanálisis y revisiones que investigan el papel de la linfadenectomía en el CPNCP en etapa temprana (48 – 52)	32
Tabla 3. Artículos relevantes en RATS (75 – 81)	37
Tabla 4. Cambio en el volumen de casos por procedimiento en la GTSD de 2013 al 2020 (29)	39

Abreviaturas y acrónimos

ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group

AESOP: Automated Endoscopic System for Optimal Positioning

BAG: Biopsia con aguja gruesa

CASSANDRA: Cancer Screening Smoking Cessation and Respiratory Assessment

CMI: Inmunidad mediada por células

CPCP: Cáncer de Pulmón Célula Pequeña

CPNCP: Cáncer de Pulmón no Célula Pequeña

EBUS-TBNA: Aspiración mediante punción transbronquial bajo guía de ecografía transbronquial

ENT: Enfermedades no transmisibles

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery

ESMO: European Society for Medical Oncology

ESTS: European Society of Thoracic Surgeons

FDA: Food and Drug Administration

FNA: Aspiración de aguja fina

GTSD: General Thoracic Surgery Database

HI: Inmunidad humoral

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

IMC: Índice de masa corporal

JCR: Journal Citation Report

LMR: Relación linfocitos/monocitos

MIS: Cirugía mínimamente invasiva

MLND: Disección nodal mediastínica o sistemática

MLNS: Muestreo de ganglios linfáticos mediastínicos

NASA: National Aeronautics and Space Administration

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NELSON: Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek

NLR: Relación neutrófilos/linfocitos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones

PLR: Relación plaquetas/linfocitos

RATS: Cirugía Torácica asistida por Robot

RM: Resonancia magnética

ROC: Receiver Operating Characteristic

SBRT: Radioterapia corporal estereotáctica

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

TAM: Macrófagos asociados al tumor

TC: Tomografía computarizada

TCDB: Tomografía computarizada de baja dosis

TT: Toracoscopia pura

VATS: Cirugía Torácica asistida por Video

YLDs: Years of healthy life lost due to disability

Artículos de la tesis

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de 4 objetivos y 2 artículos.

1. **Moreno, C.**; Ureña, A.; Macia, I.; Rivas, F.; Déniz, C.; Muñoz, A.; Serratos, I.; Poltorak, V.; Moya-Guerola, M.; Masuet-Aumatell, C.; Escobar, I.; Ramos, R. The Influence of Preoperative Nutritional and Systemic Inflammatory Status on Perioperative Outcomes following Da Vinci Robot-Assisted Thoracic Lung Cancer Surgery. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 554. <https://doi.org/10.3390/jcm12020554> **IF: 3.9 Q1 Journal Citation Report (JCR).**
2. Ureña, A.; **Moreno, C.**; Macia, I.; Rivas, F.; Déniz, C.; Muñoz, A.; Serratos, I.; García, M.; Masuet-Aumatell, C.; Escobar, I.; Ramos, R. A Comparison of Total Thoracoscopic and Robotic Surgery for Lung Cancer Lymphadenectomy. *Cancers* 2023, 15, 3442. <https://doi.org/10.3390/cancers15133442> **IF: 5.2 Q1 Journal Citation Report (JCR).**

Resumen en catalán

Títol

Influència de l'índex de massa corporal i de l'estat inflamatori en els resultats postoperatoris del càncer de pulmó: anàlisi del paper de la cirurgia robòtica en el tractament

Introducció

El càncer de pulmó no microcític (CPNCP) continua sent una de les neoplàsies més prevalents i amb major mortalitat a escala global. Malgrat els avenços en el diagnòstic i el tractament, les taxes de supervivència a cinc anys es mantenen baixes, fet que posa en relleu la complexitat del seu abordatge terapèutic. En estadis inicials, la resecció pulmonar radical amb limfadenectomia hilo-mediastínica es considera l'estàndard terapèutic, ja que proporciona els millors resultats oncològics i les majors taxes de supervivència a llarg termini.

En aquest context, la cirurgia toràcica assistida per robot (RATS) ha emergit com una tècnica segura i eficaç, amb resultats oncològics equiparables als obtinguts mitjançant altres abordatges mínimament invasius o la toracotomia. Els avantatges tècnics d'aquesta modalitat quirúrgica, com la visió tridimensional, l'eliminació del tremolor i la gran maniobrabilitat dels instruments, podrien tenir un impacte positiu en els resultats quirúrgics i postoperatoris.

No obstant això, persisteixen aspectes poc explorats que podrien contribuir a una optimització més gran de la seva aplicació. D'una banda, factors preoperatoris intrínsecs al pacient, com l'índex de massa corporal (IMC) i l'estat inflamatori, podrien influir en la morbimortalitat postoperatoria. D'altra banda, l'eficàcia de la limfadenectomia mediastínica en cirurgia robòtica, en comparació amb una altra tècnica mínimament invasiva com la

torascòpia (TT), constitueix un element fonamental en l'estadificació i el control local del CPNCP.

Hipòtesi

L'índex de massa corporal i l'estat inflamatori, així com la tècnica quirúrgica utilitzada, influeixen en els resultats postoperatoris i en l'evolució clínica dels pacients amb carcinoma de pulmó no microcític en estadis inicials sotmesos a cirurgia robòtica.

Objectius

- Analitzar la possible correlació entre l'índex de massa corporal i la incidència de complicacions postoperatòries.
- Determinar la relació entre el quocient neutròfil-limfòcit (NLR), el quocient plaqueta-limfòcit (PLR) i el quocient limfòcit-monòcit (LMR) amb les complicacions postoperatòries.
- Avaluar la limfadenectomia mediastínica robòtica en termes de nombre d'estacions limfàtiques ressecades, nombre de ganglis extirpats i incidència de complicacions postoperatòries, en comparació amb la limfadenectomia mitjançant torascòpia.
- Comparar la taxa de *upstaging* ganglionar en pacients sotmesos a cirurgia robòtica i torascòpia.

Mètodes i resultats

Aquest treball s'estructura com una tesi doctoral per compendi de publicacions, integrada per dos articles.

El primer estudi consisteix en una cohort prospectiva de 107 pacients amb CPNCP sotmesos a resecció pulmonar mitjançant RATS entre 2019 i 2021. L'objectiu principal és analitzar la relació entre l'IMC i l'estat inflamatori amb la incidència de complicacions postoperatòries.

L'IMC mitjà dels pacients analitzats és de $27,5 \pm 4,4$. D'aquests, el 29% presenta un pes normal, el 43% té sobrepès i el 28% obesitat. Els valors mitjans dels índexs inflamatoris estudiats són: NLR $2,16 \pm 0,85$, PLR $121,59 \pm 44,21$ i LMR $3,52 \pm 1,17$. No s'observa una associació entre l'IMC i un augment de les complicacions intraoperatòries, el sagnat, l'estada hospitalària o la durada del drenatge toràcic. No obstant això, un NLR $> 1,84$ s'associa amb una major incidència de complicacions postoperatòries generals en l'anàlisi univariada ($p = 0,028$), tot i que aquesta associació no es manté en l'anàlisi multivariada.

El segon estudi consisteix en una anàlisi retrospectiva de pacients amb CPNCP en estadi clínic N0 sotmesos a resecció pulmonar entre juny de 2010 i novembre de 2022. L'objectiu és comparar dos abordatges quirúrgics, RATS i TT, avaluant el nombre de ganglis limfàtics mediastínic dissecats, el nombre d'estacions mediastíniques ressecades, la incidència de complicacions postoperatòries i la taxa de *upstaging* ganglionar.

En total, s'analitzen 246 casos de resecció pulmonar amb limfadenectomia, 85 realitzats mitjançant TT i 161 mitjançant RATS. Les característiques clíniques dels pacients són similars en ambdós grups. Tanmateix, el grup sotmès a RATS presenta un nombre significativament superior de ganglis limfàtics dissecats ($14,74 \pm 6,3$ vs. $10,72 \pm 3,7$; $p < 0,001$) i un major nombre d'estacions mediastíniques ressecades. No s'observen diferències significatives en la incidència de complicacions postoperatòries ni en la taxa de *upstaging* ganglionar.

Conclusions

Els resultats d'aquesta tesi recolzen el paper de la cirurgia robòtica com una via d'abordatge segura i eficaç en pacients amb obesitat, una condició cada vegada més prevalent en cirurgia toràcica.

Pel que fa a l'estat inflamatori, si bé no es detecta una associació estadísticament significativa en l'anàlisi multivariada, la identificació d'una relació entre NLR elevat i complicacions postoperatòries en l'anàlisi univariada suggereix la possible utilitat d'aquest marcador en l'estratificació del risc quirúrgic. Aquests resultats preliminars obren la porta a futures investigacions sobre el seu paper en la selecció de candidats a cirurgia robòtica.

D'altra banda, la comparació entre RATS i toracoscòpia pura en la limfadenectomia mediastínica posa en evidència una major eficàcia de la cirurgia robòtica en termes de nombre de ganglis i estacions dissecades, sense un augment en la taxa de complicacions postoperatòries. Tot i que no es registren diferències en la taxa de *upstaging* ganglionar, aquestes troballes subratllen la necessitat de realitzar estudis amb cohorts més àmplies i seguiment a llarg termini per determinar si aquesta superioritat tècnica es tradueix en un benefici oncològic tangible.

Els resultats d'aquest treball tenen com a objectiu contribuir a una millor selecció de candidats i a l'optimització dels resultats clínics, reafirmant el potencial de la cirurgia robòtica com una eina d'avantguarda en la cirurgia toràcica oncològica.

Paraules clau: Cirurgia toràcica robòtica; índex de massa corporal; limfadenectomia mediastínica; càncer de pulmó no microcític.

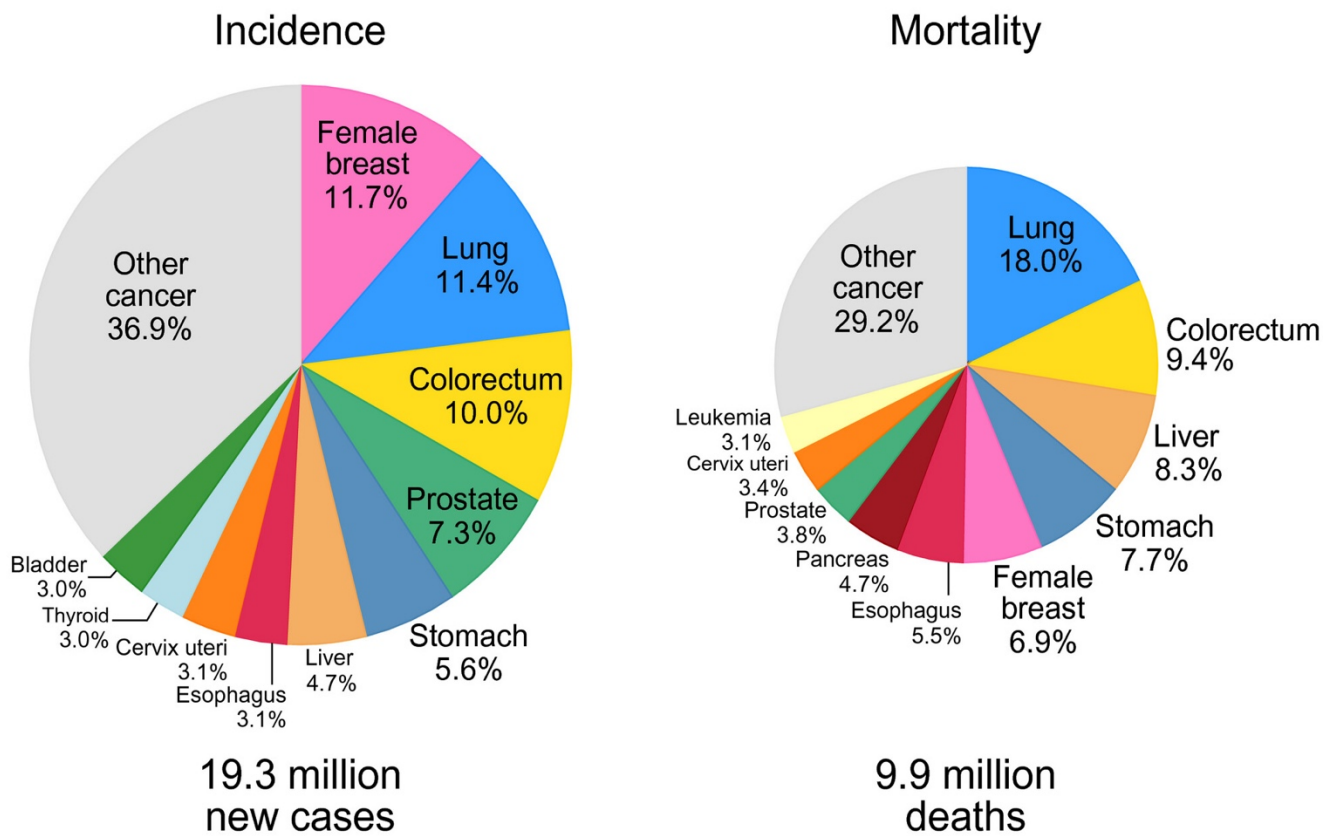
Introducción

Cáncer de Pulmón no Célula Pequeña

Epidemiología

El cáncer de pulmón se ha mantenido como una de las neoplasias más prevalentes y mortales durante décadas. Según las estadísticas más recientes proporcionadas por GLOBOCAN en 2020, se registraron 2.2 millones de nuevos casos y 1.8 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad a nivel mundial. Estos datos representan el 11.4% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y el 18% de las muertes por esta causa. El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial y ocupa el segundo lugar en incidencia, después del cáncer de mama (1).

Figura 1. Incidencia y Mortalidad del Cáncer según GLOBOCAN 2020 (1).



En hombres, se posiciona como la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer, mientras que en mujeres se encuentra en el tercer lugar en incidencia, tras los cánceres de mama y colorrectal, y en segundo lugar en mortalidad, superado únicamente por el cáncer de mama.

En la Unión Europea (UE-27) durante el año 2020, el cáncer de pulmón representó el 11.9% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y el 20.4% de todas las muertes por esta enfermedad. Esto lo posicionó como el cuarto cáncer más común (tras los cánceres de próstata, mama y colorrectal) y la principal causa de muerte por cáncer. La tasa de mortalidad estandarizada en la UE fue de 48.4 por cada 100,000 habitantes, con notables disparidades por sexo: en hombres, la tasa fue de 72.9 por cada 100,000 habitantes, aproximadamente 2.5 veces más alta que en mujeres, cuya tasa fue de 29.6 por cada 100,000 habitantes (2).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón es el consumo de tabaco, estimando que representa entre el 80 y el 90% de todos los casos. Además, el tabaquismo pasivo incrementa el riesgo hasta en un 26% (3,4). Otros factores de riesgo incluyen la exposición a radiación ionizante, como en pacientes con antecedentes de linfoma de Hodgkin o cáncer de mama; toxinas ambientales como el radón, y metales como el arsénico, cromo y níquel; además de hidrocarburos aromáticos policíclicos. También se han identificado como factores de riesgo los antecedentes de fibrosis pulmonar, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el consumo de alcohol (3,4).

A pesar de los avances terapéuticos en las últimas décadas, las tasas de supervivencia a cinco años permanecen bajas, oscilando entre el 13% y el 32.9% a nivel mundial para pacientes diagnosticados entre 2010 y 2014 (5). Este panorama subraya la complejidad y los desafíos que persisten en el manejo de esta enfermedad.

La inmunoterapia y los programas de detección temprana (screening) han surgido como enfoques prometedores, mostrando mejoras en las tasas de supervivencia en grupos específicos (6,7). No obstante, se requiere una evaluación a largo plazo para determinar su

impacto global. En los próximos años, será esencial continuar monitoreando la efectividad de estas estrategias con el objetivo de mejorar no solo la supervivencia, sino también la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón.

Histología

Existen dos formas principales de cáncer de pulmón: el carcinoma de pulmón no célula pequeña (CPNCP), que representa el 85% de los casos, y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), que comprende el 15% restante. La Organización mundial de la salud (OMS) ha clasificado el CPNCP en 3 tipos principales: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y células grandes (8,9). Otros subtipos histológicos menos comunes incluyen el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma sarcomatoide pleomórfico y el tumor carcinoide.

El adenocarcinoma es el tipo más común de CPNCP y representa aproximadamente el 40% de los cánceres de pulmón (9). Este tumor surge de células alveolares ubicadas en el epitelio de las vías respiratorias más pequeñas y suele expresar marcadores inmunohistoquímicos como el TTF-1 y la napsina A. La clasificación de la OMS también identifica etapas tempranas del adenocarcinoma, como el adenocarcinoma in situ (lesión preinvasiva), el adenocarcinoma mínimamente invasivo y el adenocarcinoma invasivo, basándose en el grado de invasividad (8).

Los carcinomas de células escamosas representan entre el 25% y el 30% de los cánceres de pulmón y suelen originarse en el epitelio de las vías respiratorias. Estos tumores expresan marcadores inmunohistoquímicos como CK5, CK6, p40 y desmogleína-3 (10).

Los carcinomas de células grandes constituyen aproximadamente entre el 5% y el 10% de los cánceres de pulmón. Suelen ser tumores mal diferenciados, formados por células grandes con citoplasma abundante y nucleolos prominentes. Su incidencia está disminuyendo gracias

a las nuevas técnicas de inmunofenotipado, que permiten una clasificación más precisa de carcinomas escamosos y adenocarcinomas mal diferenciados (10).

El CPCP es un tumor central que se origina en las células neuroendocrinas del epitelio bronquial basal. Estas células son pequeñas, con escaso citoplasma, cromatina granular, y la necrosis es un hallazgo común. se caracteriza por un corto tiempo de duplicación del tumor y metástasis en una etapa temprana, con más de la mitad de los pacientes diagnosticados en una etapa avanzada (11). Este tipo de cáncer se clasifica generalmente en estadio limitado o extenso.

El estadio limitado implica que el tumor está localizado en una región que puede ser tratada con un solo campo de radiación, afectando el mediastino ipsilateral y los ganglios linfáticos mediastínicos o supraclaviculares ipsilaterales. En contraste, el estadio extenso se define por la presencia de metástasis fuera del hemitórax afectado, incluyendo el pulmón contralateral o sitios distantes como la médula ósea (12).

Estadificación

La clasificación del CPNCP se determina a través del sistema TNM, en su 8ª edición (13). Este sistema se basa en tres aspectos clave: el tamaño del tumor primario (T), la propagación del tumor a los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M).

Tamaño y Características del tumor (T):

- **T1:** Tumor de hasta 3 cm, subdividido en:
 - T1mi: Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
 - T1a: Tumor de propagación superficial en las vías respiratorias centrales.
 - T1a: Tumor de hasta 1 cm.
 - T1b: Tumor mayor de 1cm y hasta 2 cm.

- T1c: Tumor mayor de 2 cm y hasta 3 cm.
- **T2:** Tumor mayor de 3 cm y hasta 5 cm, o que invade pleura visceral, bronquio principal (no carina), atelectasia o neumonía obstructiva parcial/total.
 - T2a: Tumor mayor de 3 cm y hasta 4 cm.
 - T2b: Tumor mayor de 4 cm y hasta 5 cm.
- **T3:** Tumor mayor de 5 cm y hasta 7 cm, o que invade la pared torácica, pericardio, nervio frénico, o nódulo(s) tumoral separado en el mismo lóbulo.
- **T4:** Tumor mayor de 7 cm o que invade el mediastino, diafragma, corazón, grandes vasos, nervio laríngeo recurrente, carina, tráquea, esófago, columna vertebral, o nódulo(s) tumoral en un lóbulo ipsilateral diferente.

Afectación ganglionar (N):

- **N0:** Sin metástasis en los ganglios regionales.
- **N1:** Metastasis en ganglios pulmonares o hilares ipsilaterales.
- **N2:** Metastasis en ganglios mediastínicos o subcarinales ipsilaterales.
- **N3:** Metastasis en ganglios mediastínicos, hilares o supraclaviculares contralaterales.

Evaluación de Metástasis (M):

- **M0:** Sin metástasis a distancia.
- **M1a:** Derrame pleural o pericárdico maligno; nódulos pleurales o pericárdicos o nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral.
- **M1b:** Metástasis extratorácica única.
- **M1c:** Múltiples metástasis extratorácicas en uno o varios órganos.

La estratificación del cáncer de pulmón es esencial para guiar las decisiones terapéuticas, influir en el pronóstico y facilitar la comparación de resultados (tabla 1). Este proceso adquiere especial relevancia frente a uno de los principales desafíos del CPNCP: su mal pronóstico en etapas avanzadas. Más del 75% de los pacientes son diagnosticados en estadios III o IV, lo que se correlaciona directamente con un peor pronóstico. Por ejemplo, mientras los pacientes en estadio clínico IA tienen una supervivencia a 5 años cercana al 80%, las tasas en estadios II-IV varían entre el 38% y el 6% (14).

En este contexto, la estratificación no solo orienta las intervenciones terapéuticas, sino que también ofrece una base sólida para evaluar el impacto pronóstico de las diferentes etapas de la enfermedad.

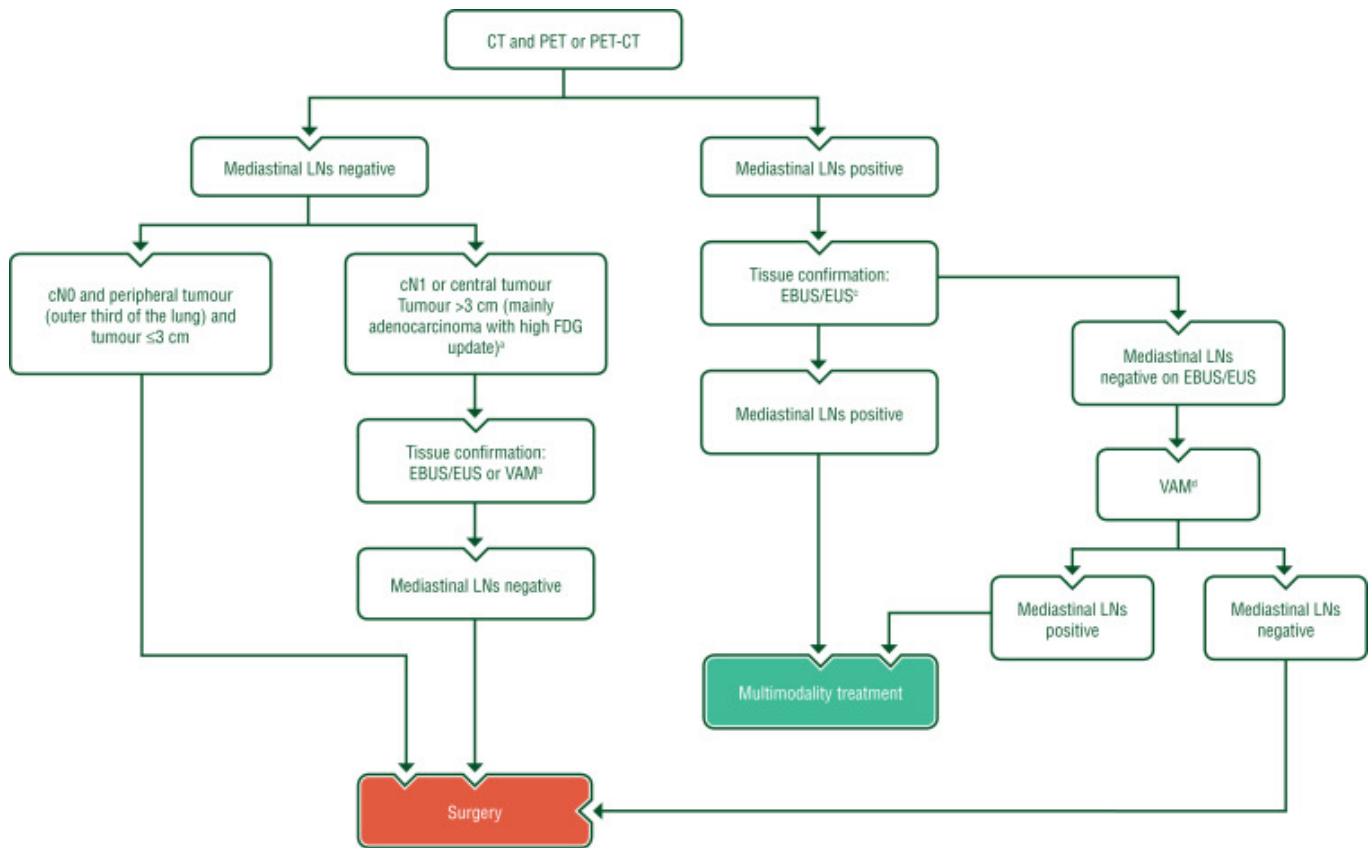
Tabla 1: Estadios CPNCP [Adaptación de “Staging and stage grouping UICC TNM 8” (15)]

T/M	Subcategoría	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Estratificación Ganglionar

La figura 2 muestra el proceso recomendado por la ESMO (European Society For Medical Oncology) para la estratificación ganglionar mediante técnicas de imagen y confirmación tisular (16). Este enfoque resulta fundamental para determinar los estadios y guiar las decisiones de tratamiento más adecuadas para cada paciente.

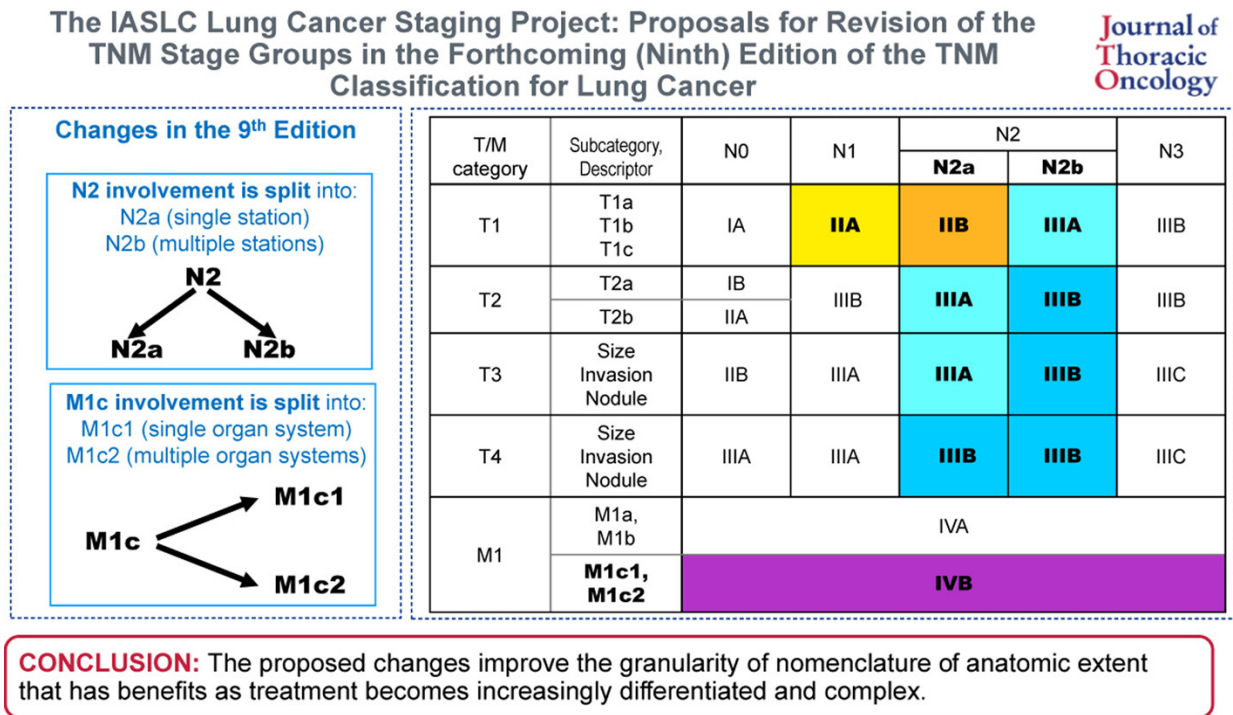
Figura 2. Algoritmo para la estratificación ganglionar en pacientes con CPNCP no metastásico, sugerido por la ESMO (16).



Actualización de la Clasificación TNM en la 9ª Edición

Al inicio del presente estudio, la clasificación vigente era la 8ª edición del TNM. Sin embargo, durante su desarrollo, la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) introdujo la 9ª edición, basada en el análisis de nuevas bases de datos y evidencia actualizada (17). Entre los cambios más relevantes, se han redefinido ciertas categorías nodales y se han incorporado ajustes en la clasificación de metástasis a distancia. No obstante, esta actualización no impacta el desarrollo ni el análisis de la presente tesis, realizada bajo los criterios de la 8ª edición.

Figura 3. Principales cambios entre la 8ª y 9ª edición del TNM. Imagen tomada de Rami-Porta et al., J Thorac Oncol, 2024 (17).



El ensayo NELSON (Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek), centrado en la TCDB, incluyó a casi 16,000 fumadores actuales o anteriores en los Países Bajos y Bélgica, encontrando una reducción del 26% en las muertes por cáncer de pulmón en hombres de alto riesgo durante un seguimiento de 10 años (20).

A pesar de los resultados alentadores, la implementación de estas estrategias enfrenta numerosos desafíos. Factores como los costos asociados, las complejidades logísticas, las elevadas tasas de falsos positivos y las preocupaciones sobre la exposición a la radiación contribuyen a la limitada adopción de estos programas

En España, recientemente se ha puesto en marcha el proyecto piloto CASSANDRA (Cancer Screening Smoking Cessation and Respiratory Assessment), respaldado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Este programa se basa en la TCDB en pacientes con alto riesgo de cáncer de pulmón y contará con la participación de cerca de 40 centros en todo el territorio nacional. CASSANDRA representa un paso crucial hacia la evaluación de la efectividad y factibilidad del cribado del cáncer de pulmón en España (21).

Diagnóstico

Frecuentemente, el CPNCP pasa desapercibido hasta que la enfermedad ha alcanzado una etapa avanzada. La tos, presente en el 50 % al 75 % de los pacientes, es el síntoma más común, seguido de hemoptisis, dolor torácico y disnea (22). Los pacientes con un estadio inicial y, por tanto, con patología resecable, generalmente son asintomáticos y en gran medida son diagnosticados de forma fortuita por hallazgos en estudios realizados por otros motivos, como traumatismos, patologías respiratorias o el seguimiento de otras neoplasias.

Los esquemas de diagnóstico del cáncer de pulmón presentan variaciones entre distintas sociedades; sin embargo, en líneas generales, incluyen pruebas de imagen esenciales como la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) y la resonancia magnética (RM) cerebral.

Para el análisis patológico, hay múltiples enfoques, como la broncoscopia con biopsia o aspiración de aguja fina (FNA), la mediastinoscopia y la toracocentesis. Para los tumores centralmente ubicados y en pacientes con adenopatías, la aspiración mediante punción transbronquial bajo guía de ecografía transbronquial (EBUS-TBNA) se ha consolidado como el procedimiento de primera línea; no obstante, para lesiones periféricas, se prefiere la biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por imagen.

Es esencial obtener suficiente material tisular para realizar pruebas de perfil genómico, como la detección de mutaciones en EGFR o el análisis de biomarcadores como PD-L1, entre otros. La combinación de estos enfoques permite una evaluación exhaustiva del cáncer de pulmón y favorece la aplicación de estrategias terapéuticas individualizadas.

El estudio de extensión y operabilidad puede incluir otras exploraciones complementarias, como pruebas de funcionalismo respiratorio, ergoespirometría y ecobroncoscopia, según la necesidad clínica.

Tratamiento del Cáncer de Pulmón no Célula Pequeña

El CPNCP puede presentarse en diversos estadios clínicos, lo que determina tanto las opciones terapéuticas como el pronóstico. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados (III o IV), lo que se asocia a un peor pronóstico (14). Además del estadio, factores adicionales como la histología tumoral, las alteraciones genéticas y el estado funcional del paciente desempeñan un papel clave en la elección del tratamiento. El manejo del CPNCP es intrínsecamente complejo, abarcando modalidades como la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas moleculares, que pueden emplearse de manera aislada o combinada. En este contexto, un abordaje multidisciplinar resulta esencial para optimizar los resultados clínicos.

Tratamiento quirúrgico del CPNCP

En pacientes con estadios tempranos de CPNCP (I y II), la resección pulmonar radical sigue siendo la opción terapéutica con los mejores resultados oncológicos y mayores tasas de supervivencia a corto y largo plazo (23,24).

La cirugía de resección pulmonar, anteriormente considerada un procedimiento muy invasivo con un postoperatorio largo y doloroso, ha evolucionado gracias a técnicas mínimamente invasivas como la cirugía torácica asistida por video (VATS) y la cirugía asistida por robot (RATS). Estas técnicas, caracterizadas por incisiones más pequeñas, una menor duración del procedimiento y postoperatorios más llevaderos, han mejorado la calidad de vida de los pacientes y reducido la morbimortalidad asociada (25–28). No obstante, las complicaciones agudas siguen siendo un desafío importante. Entre el 10% y el 20% de los pacientes experimentan complicaciones postoperatorias, siendo la fuga aérea prolongada (más de cinco días) una de las más comunes, con una incidencia del 8% al 15%. Esta complicación incrementa considerablemente la estancia hospitalaria, la morbimortalidad y los costos económicos (29).

Diversos estudios han identificado factores basales que predisponen a estas complicaciones, lo que ha permitido desarrollar estrategias preoperatorias recopiladas en guías como el protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Este protocolo incluye medidas dirigidas a optimizar el estado de los pacientes, acelerar el alta hospitalaria y favorecer una recuperación más rápida, con el objetivo de reducir la morbimortalidad y mejorar la supervivencia. (30).

El enfoque quirúrgico también ha experimentado cambios importantes. En los años 90, la lobectomía se estableció como el estándar de tratamiento, mostrando superioridad en términos de recurrencia local y mortalidad frente a la resección sublobar (31). Sin embargo, los avances en técnicas de imagen y estadificación han permitido detectar tumores más pequeños y en etapas tempranas, reabriendo el debate sobre el papel de las resecciones

sublobares, como la segmentectomía anatómica. Ensayos recientes han demostrado que estas técnicas pueden ofrecer resultados de supervivencia comparables o superiores a la lobectomía, planteando nuevas opciones menos invasivas para pacientes seleccionados (32,33).

En pacientes con estadio III, la resección pulmonar puede formar parte de un manejo multimodal que incluya quimioterapia, inmunoterapia o tratamientos moleculares dirigidos, ya sea en esquemas neoadyuvantes o adyuvantes. La decisión terapéutica depende de las características específicas de la enfermedad, como la afectación ganglionar única o múltiple. En este espectro de pacientes, la evaluación por un comité multidisciplinar cobra particular importancia para optimizar los resultados terapéuticos.

Para pacientes con enfermedad resecable pero que no cumplen los criterios de operabilidad, la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) ha surgido como una alternativa segura, ofreciendo resultados oncológicos comparables a la cirugía en poblaciones específicas (34). La SBRT es una técnica de irradiación de alta precisión que permite administrar dosis ablativas a lesiones pulmonares localizadas, proporcionando una alternativa efectiva para el tratamiento de estos pacientes (34).

Tratamiento sistémico del CPNCP

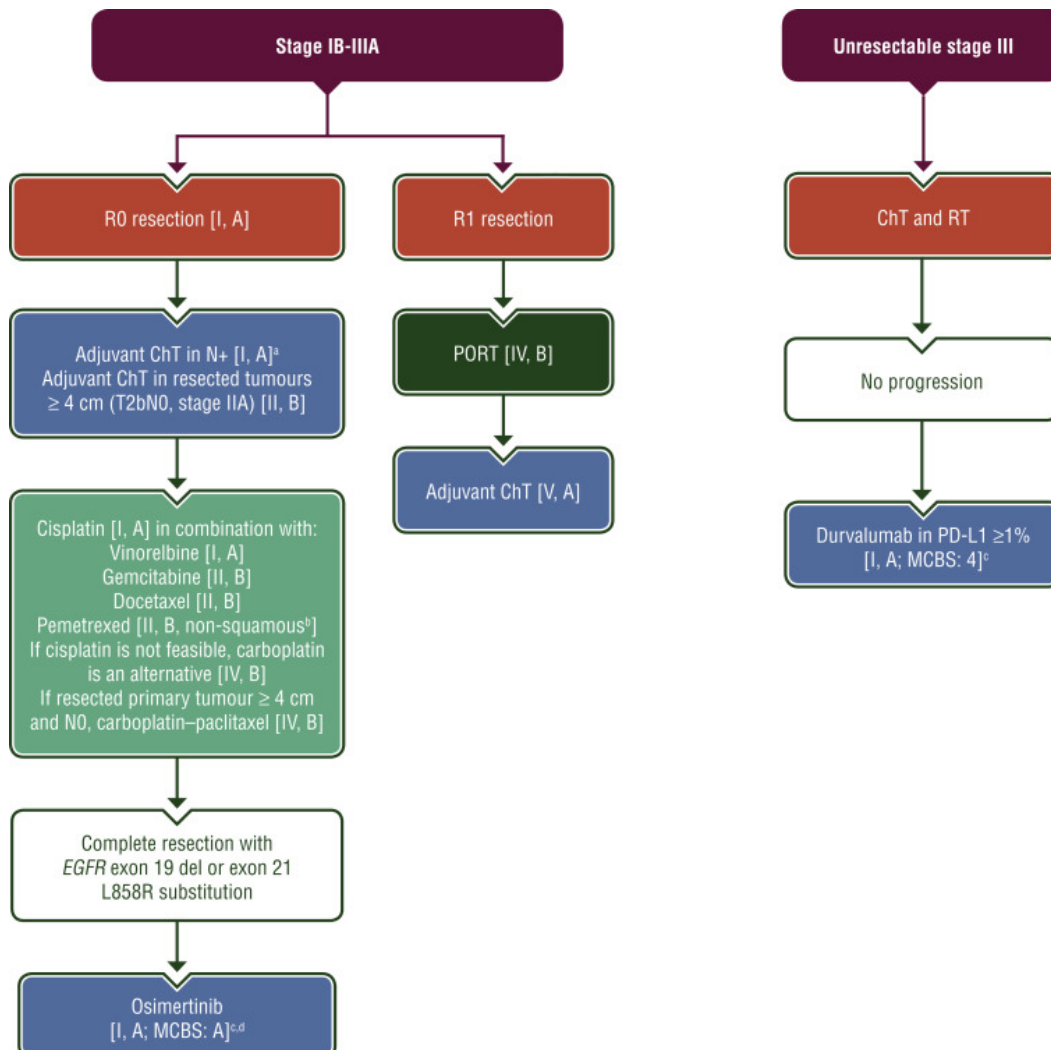
En el tratamiento sistémico CPNCP, las terapias adyuvantes y neoadyuvantes juegan un papel crucial, especialmente en pacientes con estadios avanzados (III o IV).

Quimioterapia: Utilizada en combinación con otras terapias, mejora los resultados en pacientes con TNM en estadios IIB y III, y también se considera en tumores primarios resecados mayores de 4 cm. Las combinaciones basadas en cisplatino son las más empleadas; sin embargo, cuando el cisplatino no es viable, se utilizan alternativas como el carboplatino (15).

Immunoterapia: Los inhibidores del punto de control inmunitario, tanto en contextos neoadyuvantes como adyuvantes, han demostrado beneficios significativos en la supervivencia libre de enfermedad. Ensayos recientes, como IMpower-010, CheckMate 816 y NADIM, han validado la eficacia de Atezolizumab y Nivolumab, mejorando la respuesta patológica completa y prolongando la supervivencia en pacientes con tumores PD-L1 positivos (6,35,36).

Terapias Dirigidas: Osimertinib se ha consolidado como una opción adyuvante eficaz para pacientes con mutaciones específicas del EGFR, mostrando mejoras significativas en la supervivencia libre de enfermedad en ensayos clínicos. (37)

Figura 4. Algoritmo de tratamiento sistémico para el CPNCP en etapa temprana (etapa IB-IIIa) y no resecable localmente avanzada (etapa III), sugerido por la ESMO (16).



Linfadenectomía en el Cáncer de Pulmón

La linfadenectomía desempeña un papel crucial en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón, siendo una piedra angular para la estadificación y el pronóstico. La participación ganglionar es un factor clave para definir estrategias postoperatorias y predecir los resultados oncológicos, como la supervivencia general y el intervalo libre de enfermedad. No obstante, la extensión de la linfadenectomía, las técnicas quirúrgicas y la evaluación intraoperatoria de los ganglios linfáticos siguen siendo motivo de debate entre las distintas sociedades científicas (38).

Técnica de Linfadenectomía

Existen tres principales técnicas de linfadenectomía en la cirugía de cáncer de pulmón: la disección nodal mediastínica o sistemática (MLND), el muestreo de ganglios linfáticos mediastínicos (MLNS) y la disección nodal específica del lóbulo.

- **Disección Nodal Mediastínica o Sistemática (MLND):** consiste en la eliminación completa de todo el tejido mediastínico, incluyendo al menos tres estaciones mediastínicas, una de las cuales debe ser la estación subcarinal, junto con la escisión de todos los ganglios linfáticos hilares e intrapulmonares (39).
- **Muestreo de Ganglios Linfáticos Mediastínicos (MLNS):** implica la eliminación de uno o más ganglios linfáticos sospechosos durante la cirugía o mediante la eliminación de los ganglios linfáticos más cercanos al área de resección (39).
- **Disección nodal específica del lóbulo:** se elimina el tejido mediastínico que contiene estaciones específicas de los ganglios linfáticos, dependiendo de la ubicación lobar del tumor primario (lóbulo superior derecho y lóbulo medio: 2R, 4R, 7; lóbulo inferior derecho: 4R, 7, 8, 9; lóbulo superior izquierdo: 5, 6, 7; lóbulo inferior izquierdo: 7, 8, 9) (39).

Directrices

Las principales sociedades quirúrgicas han propuesto diferentes directrices para la realización de la linfadenectomía en pacientes con CPNCP:

- Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS): recomienda la disección nodal sistemática en todos los casos para garantizar la resección completa (40). Para el T1 escamoso periférico, es aceptable una disección nodal específica del lóbulo, basada en el análisis detallado del drenaje linfático específico del lóbulo publicado por Naruke et al. (41) e Ichinose et al. (42).
- Grupo de Oncología del Colegio Americano de Cirujanos (ACOSOG): Sugiere la eliminación quirúrgica de las estaciones 2R, 4R, 7, 8 y 9 para los tumores del lado derecho, mientras que 4L, 5, 6, 7, 8 y 9 para los del lado izquierdo (43).
- Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC): Recomienda una estadificación quirúrgica adecuada de al menos 2R, 4R, 7, 10R e 11R para los NSCLC del lado derecho y de 5, 6, 7, 10L, 11L para los del lado izquierdo (44).
- Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN): indica que se debe revisar un mínimo de tres estaciones de N2 o se debe realizar una disección completa de los ganglios linfáticos como una rutina en las resecciones de cáncer de pulmón (45).

Extensión de la Linfadenectomía y Resultados Oncológicos

La linfadenectomía mediastínica tiene un impacto significativo en los resultados oncológicos de los pacientes con CPNCP. No obstante, persiste un debate significativo, reflejado en las diferentes directrices de las sociedades quirúrgicas, sobre la extensión óptima de la linfadenectomía, particularmente en las etapas tempranas de la enfermedad. Este debate se intensifica al considerar los estudios comparativos entre las diferentes técnicas de linfadenectomía, como la MLND y el MLNS (46).

Estudios destacados han presentado resultados contradictorios. En 2011, el Grupo de Oncología del Colegio Americano de Cirujanos publicó los hallazgos del ensayo controlado aleatorio ACOSOG Z0300, que no encontró diferencias significativas en términos de supervivencia general y libre de enfermedad entre MLNS y MLND en pacientes con CPNCP en estadio temprano (43). En contraste, en 2016, Samayoa et al. realizaron un análisis de la Base Nacional Americana de Datos sobre el Cáncer, identificando una ventaja en términos de supervivencia general para los pacientes a los que se les extirparon más de 10 ganglios linfáticos (47).

Al tratarse de un tema controvertido, ha sido objetivo de numerosas revisiones y metaanálisis en la última década, sin llegar a un consenso claro, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Metaanálisis y revisiones que investigan el papel de la linfadenectomía en el CPNCP en etapa temprana (48–52).

Investigadores	Año	N de pacientes	Resultados
Dong et al.	2014	711	En estadio I patológico de CPNCP, el muestreo frente a la linfadenectomía sistemática son iguales en la tasa de supervivencia a 1 año, mejor para la sistemática a los 3 y 5 años.
Huang et al.	2014	1791	En términos de SG y DFS, la linfadenectomía sistemática no difiere del muestreo en el estadio I-IIIa de CPNCP.
Meng et al.	2016	3955	El muestreo de ganglios linfáticos es inferior en términos de supervivencia para CPNCP en estadio temprano; la linfadenectomía específica del lóbulo y la sistemática son iguales.
Mokhles et al.	2017	1980	El alto riesgo de sesgo en estos ensayos hace que la conclusión general sea incierta.
Luo et al.	2021	5713	La disección mediastínica selectiva es preferible en el estadio I de CPNCP, con la misma supervivencia, control de la enfermedad local y a distancia con menos complicaciones postoperatorias.

Es difícil alcanzar un consenso sobre cuál es la linfadenectomía más adecuada o con mejores resultados, especialmente en una etapa temprana del CPNCP, debido a las múltiples variables involucradas, como la técnica utilizada, la calidad del material extraído, las características del tumor, el enfoque quirúrgico, la selección de pacientes y la experiencia del cirujano. Esta diversidad genera una heterogeneidad significativa en los estudios, dificultando la comparación y unificación de resultados.

Futuros ensayos aleatorios prospectivos que cumplan con criterios rigurosos serán esenciales para definir recomendaciones basadas en evidencia científica y guiar la práctica clínica en el manejo de la linfadenectomía en etapas tempranas.

De momento, es importante recordar una premisa sugerida por el Dr. Rami-Porta en 2013: "¡No dejes ningún ganglio linfático atrás!". De hecho, una linfadenectomía de rutina más precisa sin duda proporcionará más información con una población homogénea de pacientes y, en consecuencia, datos confiables para estudios futuros (53).

Linfadenectomía y Cirugía Mínimamente Invasiva.

Durante las últimas décadas, los enfoques mínimamente invasivos, como VATS y RATS, han ganado consenso en el tratamiento del CPNCP, consolidándose como la vía de abordaje preferida en la mayoría de los centros de cirugía torácica (29).

Diversos estudios han evaluado la eficacia de la linfadenectomía realizada mediante VATS en comparación con la cirugía abierta. En general, la mayoría de estos estudios han demostrado que VATS es una técnica segura y eficaz para la linfadenectomía en el tratamiento del CPNCP. Sagawa et al. (2002) y D'Amico et al. (2011) evidenciaron que VATS puede realizar una linfadenectomía sistemática de manera segura y efectiva, con resultados oncológicos comparables a la cirugía abierta (54,55). Asimismo, Palade et al. (2013) y Licht et al. (2013) reportaron que no había diferencias significativas en el número de estaciones ganglionares diseccionadas entre VATS y la cirugía abierta (56,57). Sin embargo, algunos

estudios, han señalado que la disección de la estación ganglionar 7 es menos efectiva con VATS, debido a su anatomía particular (58).

Por otro lado, la RATS ha demostrado ser igualmente eficaz en la linfadenectomía para el CPNCP. Bao et al. (2016) encontraron que la linfadenectomía realizada por RATS es similar a la realizada por VATS en términos de número de ganglios linfáticos y estaciones ganglionares muestreadas (59). Alper Toker et al. (2016) destacaron la ventaja de RATS en la disección hilar precisa en comparación con VATS y la cirugía abierta (60).

Cerfolio et al. (2017) y Tang et al. (2020), confirmaron la eficacia de RATS en la linfadenectomía, demostrando que este enfoque permite la extracción de un mayor número de ganglios linfáticos y estaciones ganglionares, con resultados oncológicos comparables o incluso superiores a los de la cirugía abierta (61,62).

En conclusión, tanto VATS como RATS se consolidan como técnicas mínimamente invasivas seguras y eficaces para la linfadenectomía en el tratamiento del CPNCP, con resultados oncológicos y precisión en la estadificación nodal comparables a los de la cirugía abierta (38).

Cirugía Asistida por Robot

Historia y origen

Aunque el concepto de "robots" es relativamente reciente, la idea de máquinas capaces de operar de forma autónoma se remonta a siglos atrás. El término "robot" fue introducido por el dramaturgo checo Karel Čapek en 1921, en su obra *Rossum's Universal Robots*. Esta palabra deriva del checo "robota", que significa "trabajo forzado", y rápidamente se adoptó para describir tareas repetitivas realizadas por máquinas (63).

Desarrollo inicial

La cirugía robótica comenzó a desarrollarse en las décadas de 1980 y 1990, inicialmente impulsada por la necesidad de realizar procedimientos médicos precisos en entornos extremos, como misiones espaciales y operaciones militares. El primer sistema robótico significativo fue el "PUMA 560", utilizado en 1985 para realizar una biopsia cerebral con precisión milimétrica (64). Este sistema precursor demostró el potencial de la robótica en la medicina.

El término "robótica" en cirugía se deriva de la telesurgery o telerobotic, que describe la posibilidad de que un cirujano opere a distancia del paciente. A finales de los años 90, la NASA (National Aeronautics and Space Administration), interesada en desarrollar técnicas de cirugía remota para misiones espaciales, participó en el desarrollo del brazo robótico AESOP (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning), el primer brazo robótico aprobado comercialmente por la FDA (Food and Drug Administration) en 1994 para sostener un endoscopio (65).

Posteriormente, surgieron plataformas más avanzadas como ZEUS y versiones mejoradas del AESOP, que permitieron a los cirujanos realizar procedimientos mínimamente invasivos con mayor precisión. Sin embargo, el sistema quirúrgico da Vinci, desarrollado a finales de los años 90, marcó un hito al revolucionar la cirugía robótica gracias a su capacidad para proporcionar mayor destreza y visión tridimensional (3D) en alta definición (66).

Avance y evolución del Sistema Da Vinci

El sistema Da Vinci, desarrollado por Intuitive Surgical, representa uno de los avances más significativos en la cirugía robótica. Fundada en 1995 por Frederick H. Moll y Robert Younger, Intuitive Surgical presentó su primer prototipo robótico, denominado "Lenny", seguido por "Mona" en 1997, este último utilizado en ensayos humanos para procedimientos como la colecistectomía (67).

En 1999, la compañía lanzó oficialmente el sistema Da Vinci, que en 2000 recibió la aprobación de la FDA para procedimientos laparoscópicos generales, convirtiéndose en el primer robot quirúrgico operativo en los Estados Unidos. Desde entonces, la plataforma ha experimentado una evolución constante, mejorando en aspectos clave como visión tridimensional, precisión y ergonomía.

El modelo Da Vinci S, introducido en 2006, incorporó visión 3D en alta definición. Posteriormente, la versión Si lanzado en 2009, agregó la opción de consola dual y tecnología de imagen en tiempo real Tile-Pro. La versión más avanzada, el Da Vinci Xi, lanzada en 2014, ofreció mejoras significativas en movilidad y flexibilidad, posibilitando la realización de cirugías en múltiples cuadrantes sin necesidad de redocking, consolidándose como la plataforma robótica más versátil de su generación (67).

Incursión y expansión de la Robótica en Cirugía Torácica

La cirugía mínimamente invasiva (MIS) en torácica se introdujo con la VATS, realizándose la primera lobectomía en la década de 1990 (68). La VATS demostró ser segura y efectiva en el tratamiento del CPNCP, convirtiéndose en el procedimiento de elección para la resección del cáncer de pulmón debido a sus numerosas ventajas sobre la toracotomía convencional. Estas ventajas incluyen menor pérdida de sangre, menor dolor postoperatorio, menos complicaciones, recuperación más rápida, estancias hospitalarias más cortas y mejores resultados postoperatorios (69–73).

No obstante, la VATS presenta algunas limitaciones, como la visión bidimensional, la amplificación del temblor de la mano, la curva de aprendizaje empinada y los rangos limitados de movimiento de los instrumentos, condiciones que pueden restringir el desarrollo de la técnica (74).

La introducción de la robótica en la cirugía torácica ha logrado superar gran parte de estas limitaciones. Las ventajas de RATS incluyen visión tridimensional de alta definición, mejor

ergonomía, supresión del temblor y mejor maniobrabilidad de los instrumentos, lo que permite movimientos complejos en espacios cerrados y puede influir positivamente en los resultados perioperatorios (75). La primera lobectomía asistida por robot fue reportada en 2002 por Melfi y colaboradores, quienes describieron las primeras intervenciones robóticas en torácica, concluyendo que, aunque se requerían más estudios, estas técnicas parecían ser factibles y seguras (76).

Desde entonces, su adopción se ha expandido significativamente en diversos campos de la cirugía torácica, demostrando beneficios importantes. A continuación se resumen publicaciones clave que ilustran su desarrollo y aplicación en diferentes procedimientos torácicos a lo largo de los años (tabla 3) (76–82).

Tabla 3 Artículos relevantes en RATS (75-81).

Year	Authors	Title	Journal	Country	Description
2001	Yoshino et al.	Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system	The Journal of Thoracic and Cardiothoracic Surgery	Japan	Mediastinal tumor resection
2002	Melfi et al.	Early experience with robotic technology for thoracoscopic surgery	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	Italy	Lobectomy, tumor enucleation, bullectomy
2011	Cerfolio et al.	Initial consecutive experience of completely portal robotic pulmonary resection with 4 arms	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	USA	Complete portal lobectomy
2012	Pardolesi et al.	Robotic anatomic segmentectomy of the lung: technical aspects and initial results	The Annals of Thoracic Surgery	Italy	Anatomic segmentectomy
2012	Gharagozloo et al.	Robotic en bloc first-rib resection for Paget-	Innovations: Technology and Techniques	USA	First rib resection

		Schroetter disease, a form of thoracic outlet syndrome: technique and initial results	in Cardiothoracic and Vascular Surgery		
2022	Gonzalez-Rivas et al.	Uniportal robotic-assisted thoracic surgery for lung resections	Eur J Cardiothorac Surg	Spain	Lung resections
2023	Ureña et al.	Uniportal robotic-assisted surgery: resection of the first rib	Ann Cardiothorac Surg	Spain	First rib resection

A partir de su aprobación por la FDA en 2000 y su aplicación inicial en cirugía pulmonar en 2002, la cirugía robótica ha ganado un lugar destacado en la cirugía torácica, consolidándose como una técnica cada vez más utilizada. Esta tecnología no solo ha demostrado ventajas específicas sobre la VATS, sino también resultados oncológicos comparables(75).

La RATS ha experimentado un crecimiento notable en los últimos 20 años. Según datos de la GTSD (General Thoracic Surgery Database), el uso de la cirugía robótica en lobectomías aumentó un 342% entre 2013 y 2020, representando actualmente más de la mitad de las lobectomías mínimamente invasivas. De 2019 a 2020, considerando la RATS, la VATS y la toracotomía, el 45.75% de las lobectomías y el 54.13% de las segmentectomías se realizaron utilizando cirugía robótica (29).

La Tabla 4 refleja el cambio en el volumen de casos por procedimiento (lobectomía, segmentectomía y resección en cuña) registrados en la GTSD durante este período.

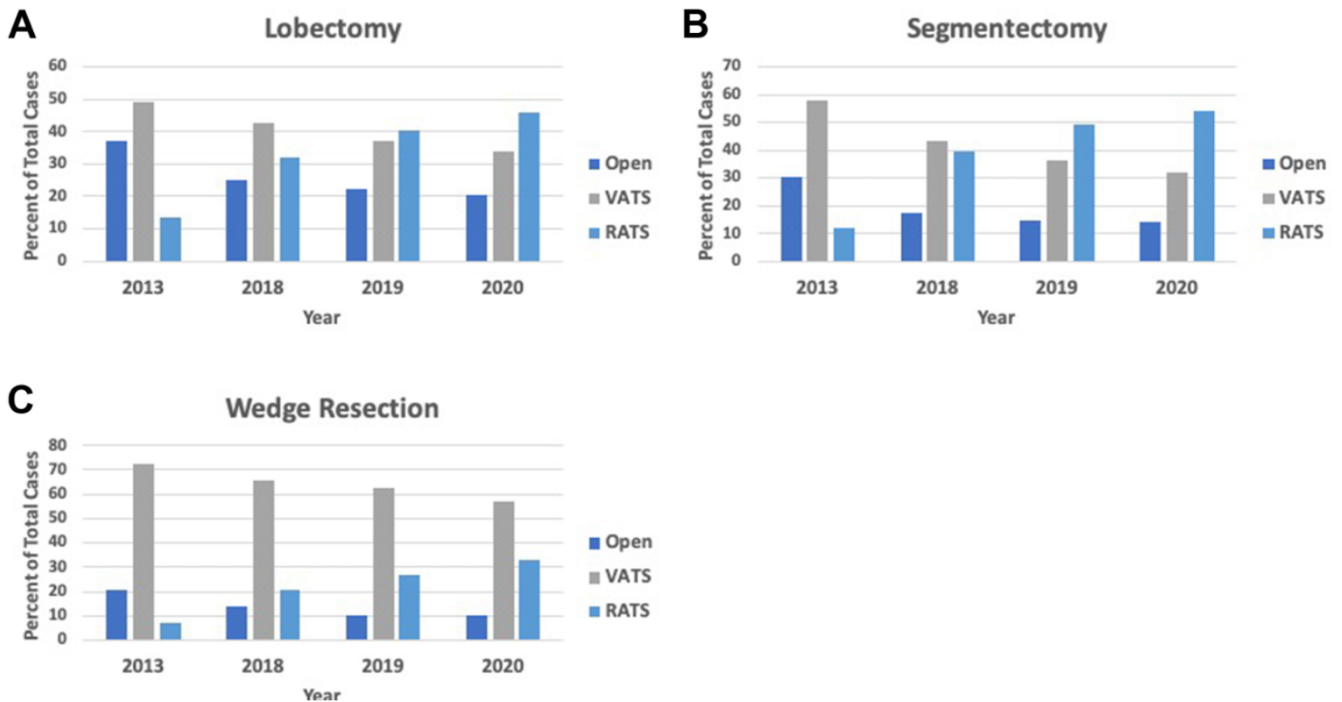
Por otra parte, la Figura 5 ilustra la proporción de casos realizados mediante toracotomía, VATS y RATS en los últimos años, destacando la creciente adopción de la cirugía robótica como abordaje de elección.

Tabla 4. Cambio en el volumen de casos por procedimiento en la GTSD de 2013 al 2020 (29).

Variable	2013	2019	2020	Cambio % 2013-2020	Cambio % 2019-2020
Lobectomía	9607	13,381	12,539	31	-6
Toroscopia ^a	6034	10,959	9975	65	-9
Toracotomía	3573	2422	2564	-28	6
RATS	1298	5559	5737	342	3
Segmentectomía	1284	2425	2411	88	-1
Toroscopia ^a	895	2122	2072	132	-2
Toracotomía	389	303	339	-13	12
RATS	152	1205	1305	759	8
Resección en cuña	6833	8390	6821	-0.2	-19
Toroscopia ^a	5436	7538	6142	13	-19
Toracotomía	1397	870	694	-50	-20
RATS	478	2271	2267	374	-0.2

^a La toroscopia incluye enfoques mínimamente invasivos asistidos por robótica y no robóticos.

Figura 5. Proporción de casos realizados por toracotomía (open), VATS y RATS en la GTDS de 2013 al 2020 (29).



Con estos datos y su continua expansión, la cirugía robótica se perfila como una herramienta fundamental en el futuro de la cirugía torácica, ofreciendo oportunidades para mejorar tanto los resultados clínicos como la calidad de vida de los pacientes. No obstante, los costos asociados siguen siendo una desventaja frente a otras técnicas (83). Esta brecha ha disminuido en los últimos años, pero subraya la importancia de seguir realizando estudios que profundicen en las ventajas, optimización de la técnica y la adecuada selección de los pacientes, proporcionando una base sólida para su implementación y desarrollo continuo en el campo quirúrgico.

Índice de Masa Corporal (IMC)

El índice de masa corporal (IMC) es una herramienta ampliamente utilizada para evaluar la obesidad en entornos clínicos y de vigilancia debido a su simplicidad y fácil acceso (84). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad utilizando el IMC, estableciendo valores de corte para sobrepeso (25 a 29.9 kg/m²) y la obesidad (≥ 30 kg/m²). Estos umbrales, independientes de la edad y el sexo en adultos, están estrechamente asociados con diversos resultados de salud, incluida la mortalidad.

En 2022, se reportó que 2.500 millones de adultos en todo el mundo tenían sobrepeso, incluidos más de 890 millones que vivían con obesidad. Esto corresponde al 43 % de los adultos de 18 años o más, reflejando un aumento significativo desde 1990, cuando solo el 25 % de los adultos tenían sobrepeso. La prevalencia del sobrepeso varía según la región, siendo del 31 % en el sudeste asiático y África, y del 67 % en las Américas. En Europa, se estima que el 59 % de los adultos tienen sobrepeso u obesidad, mientras que en España, esta cifra asciende al 61.6 % de la población adulta (85).

El aumento global de la obesidad tiene profundas implicaciones para la salud pública. En los últimos años, la carga de enfermedades no transmisibles (ENT) ha aumentado continuamente, causando en 2021 el 90 % de las muertes y el 85 % de los años vividos con discapacidad (YLDs) en la Región Europea, siendo la región más afectada por esta

morbilidad. Los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad por ENT incluyen el consumo de tabaco, la inactividad física, el consumo de alcohol y una dieta poco saludable (86).

La obesidad es una enfermedad multifactorial compleja definida por una adiposidad excesiva y está vinculada a un mayor riesgo de muchas ENT, incluidas las enfermedades cardiovasculares, 13 tipos de cáncer, la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia renal y las enfermedades respiratorias crónicas, como la apnea obstructiva del sueño (87). Se estima que el sobrepeso y la obesidad causan más de 1.2 millones de muertes en la Región Europea de la OMS cada año, siendo la cuarta causa más alta después de la hipertensión arterial, los riesgos dietéticos y el tabaco, lo que corresponde a más del 13 % del total de muertes (86,88).

La obesidad se ha relacionado con la aparición de múltiples tipos de cáncer, sin embargo, en el caso del cáncer de pulmón, la evidencia es contradictoria. Mientras que algunos estudios han sugerido una relación inversa entre el peso y el cáncer de pulmón (89,90), otros han encontrado una mayor incidencia de IMC elevado en pacientes con esta neoplasia (91,92).

Hoy en día, un número significativo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tienen sobrepeso u obesidad, probablemente debido al reciente aumento de la obesidad en los países industrializados, donde el hábito de fumar y el cáncer de pulmón también han aumentado progresivamente. Se estima que el 26 % de los pacientes que se someten a una resección pulmonar son obesos (93), y es previsible que esta cifra siga en aumento. Esta situación plantea un desafío significativo para los cirujanos torácicos. La obesidad clásicamente se ha relacionado con mayores complicaciones postoperatorias en diversas especialidades quirúrgicas (94,95).

En una era de cirugía mínimamente invasiva, el paciente obeso presenta desafíos quirúrgicos específicos debido a características como el aumento de tejido graso interno, que puede limitar la visibilidad quirúrgica, restringir el movimiento de los instrumentos y dificultar procedimientos en cavidades más profundas. Sin embargo, diversos estudios sugieren que la

obesidad no necesariamente se asocia con peores resultados postoperatorios en cirugías de resección pulmonar. De hecho, algunos estudios han reportado que los pacientes obesos pueden tener resultados similares o mejores que aquellos con peso normal, un fenómeno conocido como la "paradoja de la obesidad" (96–98).

En contraste, un bajo IMC se ha relacionado consistentemente con peores resultados postoperatorios. Estudios han encontrado que la desnutrición aumentaba el riesgo de complicaciones inmediatamente después de la cirugía de cáncer de pulmón, concluyendo que el estado nutricional preoperatorio debe tenerse en cuenta y mejorarse tanto como sea posible antes de la intervención quirúrgica (96,99).

Estado Inflamatorio y Cáncer

Existe un consenso general de que la inflamación crónica desempeña un papel crítico en la carcinogénesis. Ante una lesión, el organismo activa un sistema complejo diseñado para eliminar el estímulo nocivo, reparar el tejido dañado y promover la cicatrización mediante proliferación celular organizada. Normalmente, esta respuesta fisiológica cesa una vez completada la reparación. No obstante, cuando el mecanismo se altera, puede instaurarse un estado de inflamación crónica persistente (100,101).

Virchow fue el primero en proponer el vínculo entre la inflamación y la neoplasia, al observar que el cáncer parecía desarrollarse en sitios de inflamación crónica previa. En este contexto, la inflamación persistente puede causar daño al ADN, mutaciones y un entorno que favorezca la proliferación celular descontrolada. Las citocinas proinflamatorias y otros mediadores influyen en la angiogénesis y la supresión de la apoptosis, facilitando así el crecimiento y la invasión tumoral (102,103).

Activación inmunitaria crónica y carcinogénesis

La respuesta inmune adaptativa comprende la inmunidad mediada por células (CMI) y la inmunidad humoral (HI), siendo el linfocito CD4⁺ T-helper (TH) clave en ambos sistemas.

La diferenciación de células TH0 en poblaciones CMI o HI depende del entorno de citoquinas durante la presentación de antígenos.

- La CMI, caracterizada por IL-2, IFN- γ y TNF- α , tiene efectos antiangiogénicos y proapoptóticos.
- La HI, en cambio, caracterizada por IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, promueve la angiogénesis y actúa como antiapoptótica (102).

En condiciones normales, se mantiene un equilibrio entre CMI y HI. Sin embargo, cuando el huésped no logra eliminar el estímulo nocivo, la persistencia de componentes celulares inflamatorios puede desencadenar una respuesta inflamatoria crónica. Este patrón es característico de varias enfermedades infecciosas humanas, como la infección por el virus de Epstein-Barr, HPV, hepatitis B y C, VIH/SIDA, *H. pylori* y esquistosomiasis (101).

En muchos casos, los cánceres se desarrollan en este contexto de activación inmune crónica. Las células cancerosas pueden subvertir la respuesta CMI para favorecer un entorno proangiogénico y antiapoptótico, promoviendo así su crecimiento y progresión.

Estado Inflamatorio y Cáncer de Pulmón

En el contexto del cáncer de pulmón, varios factores de riesgo están asociados con la inflamación crónica, como el tabaquismo, la exposición a contaminantes ambientales y enfermedades pulmonares crónicas como la EPOC y las infecciones respiratorias recurrentes (104).

- **Tabaquismo:** El humo del tabaco contiene numerosos carcinógenos que inducen una inflamación crónica en los pulmones, caracterizada por la infiltración de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T. Esta inflamación persistente puede conducir a daños en el ADN y a la promoción de un microambiente que favorece la carcinogénesis (103).
- **Enfermedades Pulmonares Crónicas:** La EPOC, como condición inflamatoria crónica que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Estos pacientes presentan

niveles elevados de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- α , que pueden contribuir a la carcinogénesis (105).

- **Microambiente Tumoral:** En el cáncer de pulmón está compuesto por una variedad de células inflamatorias que pueden tener efectos tanto pro como antitumorales. Por ejemplo, los linfocitos T citotóxicos pueden destruir las células tumorales, mientras que los macrófagos asociados al tumor (TAM) pueden promover el crecimiento tumoral y la angiogénesis (106).

Índices Inflamatorios y Cáncer de Pulmón

Diversos estudios han identificado que los parámetros inflamatorios, como la relación neutrófilos/linfocitos (NLR), la relación plaquetas/linfocitos (PLR) y la relación linfocitos/monocitos (LMR), son predictores útiles de los resultados en pacientes con cáncer (102,107).

- **Relación Neutrófilos/Linfocitos (NLR)**

Un NLR elevado antes del tratamiento se asocia con un peor pronóstico en varios tipos de cáncer, incluido el CPNCP (108). Un metaanálisis encontró que los pacientes con un NLR elevado tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad y progresión de la enfermedad (109).

- **Relación Plaquetas/Linfocitos (PLR)**

Estudios indican que una PLR elevada se asocia con peores resultados en pacientes con CPNCP, reportando una menor supervivencia libre de progresión y supervivencia global (108,110).

- **Relación Linfocitos/Monocitos (LMR)**

Un LMR bajo ha sido asociado con una menor supervivencia en pacientes con CPNCP. Este índice refleja la respuesta inmunitaria del huésped contra el tumor, donde un bajo

recuento de linfocitos y un alto recuento de monocitos indican un entorno tumoral más permisivo (111).

El estado inflamatorio preoperatorio es un factor clave en la evaluación de los pacientes sometidos a resección pulmonar. Los índices inflamatorios, obtenidos fácilmente a partir de un hemograma completo preoperatorio, representan una herramienta útil y accesible para su uso en la práctica clínica diaria. Su análisis puede ofrecer información valiosa sobre el pronóstico y los posibles resultados postoperatorios en pacientes con cáncer de pulmón.

Este trabajo se enmarca en un contexto donde la cirugía robótica continúa consolidándose como una herramienta clave en el tratamiento mínimamente invasivo del cáncer de pulmón. La tesis aborda aspectos preoperatorios esenciales, como el impacto del IMC y el estado inflamatorio en los resultados quirúrgicos, así como una comparación singular entre la cirugía robótica y la toracoscopia pura en la linfadenectomía mediastínica. Con este enfoque integral, se busca aportar evidencia que permita optimizar los resultados clínicos y reforzar el papel de la cirugía robótica como un estándar de vanguardia en la cirugía torácica oncológica.

Hipótesis

El índice de masa corporal y el estado inflamatorio, así como, la técnica quirúrgica influirá en los resultados postoperatorios y evolución clínica del paciente con carcinoma de pulmón no célula pequeña en estadios iniciales intervenido por cirugía robótica.

Objetivo principal

Determinar si el índice de masa corporal, el estado inflamatorio, así como la técnica quirúrgica pueden condicionar los resultados postoperatorios y la evolución clínica del paciente con carcinoma de pulmón no célula pequeña en estadio inicial que se somete a cirugía robótica.

Objetivos secundarios

- Determinar si existe una correlación entre el índice de masa corporal y las complicaciones postoperatorias.
- Determinar si existe una correlación entre el cociente neutrófilo-linfocito (NLR), el cociente plaqueta-linfocito (PLR) y el cociente linfocito-monocito (LMR) con las complicaciones postoperatorias.
- Evaluar la linfadenectomía robótica en términos del número de estaciones linfáticas resecaadas, el número de ganglios extraídos y las complicaciones postoperatorias, en comparación con la linfadenectomía realizada mediante toracoscopia pura
- Evaluar el upstaging ganglionar en los pacientes operados por cirugía robótica en comparación con la toracoscopia pura.

Material, metodos y resultados

Artículo 1. The Influence of Preoperative Nutritional and Systemic Inflammatory Status on Perioperative Outcomes following DaVinci Robot-Assisted Thoracic Lung Cancer Surgery

Antecedentes: La nutrición es un factor importante en el desenlace de cualquier proceso patológico. Evaluamos la relación entre el estado nutricional y el estado inflamatorio de pacientes con cáncer de pulmón no celula pequeña (CPNCP) sometidos a cirugía torácica asistida por robot (RATS) y las complicaciones postoperatorias.



Métodos: Este estudio de cohorte prospectivo incluyó a 107 pacientes con CPNCP sometidos a tratamiento quirúrgico entre 2019 y 2021. El estado nutricional y el estado inflamatorio se evaluaron antes de la resección pulmonar mediante valoración antropométrica, análisis de sangre e índice de masa corporal (IMC).

Resultados: El IMC promedio fue de 27.5 ± 4.4 . Según el IMC, el 29% ($n = 31$) se clasificó con peso normal, el 43% ($n = 46$) con sobrepeso y el 28% ($n = 30$) con obesidad. La relación neutrófilos/linfocitos (NLR) promedio fue de 2.16 ± 0.85 , la relación plaquetas/linfocitos (PLR) fue de 121.59 ± 44.21 y la relación linfocitos/monocitos (LMR) fue de 3.52 ± 1.17 . No se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de IMC en cuanto al número de complicaciones intraoperatorias o hemorragias ($p = 0.696$), complicaciones postoperatorias ($p = 0.569$), estancia hospitalaria promedio ($p = 0.258$) o duración del drenaje torácico ($p = 0.369$). Un mayor estado inflamatorio, con un $NLR > 1.84$, se asoció con un mayor número de complicaciones postoperatorias generales ($p = 0.028$) en el análisis univariado, pero esta significancia no se mantuvo en el análisis multivariado.

Conclusiones: El IMC no fue un predictor de un mayor riesgo postoperatorio en esta cohorte; por lo tanto, el peso no debería disuadir a los cirujanos de utilizar RATS para la resección pulmonar.

Article

The Influence of Preoperative Nutritional and Systemic Inflammatory Status on Perioperative Outcomes following Da Vinci Robot-Assisted Thoracic Lung Cancer Surgery

Camilo Moreno ¹, Anna Ureña ¹ , Ivan Macia ^{1,2} , Francisco Rivas ¹ , Carlos Déniz ¹, Anna Muñoz ¹, Ines Serratos ¹, Violeta Poltorak ³, Miguel Moya-Guerola ³ , Cristina Masuet-Aumatell ³ , Ignacio Escobar ¹ and Ricard Ramos ^{1,2,*} 

- ¹ Department of Thoracic Surgery, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain
- ² Unit of Human Anatomy, Department of Pathology and Experimental Therapeutics, Medical School, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain
- ³ Department of Preventive Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain
- * Correspondence: ricardramos@bellvitgehospital.cat; Tel.: +34-933-357-011

Abstract: Background: Nutrition is an important factor in the outcome of any disease process. We evaluated the relationship of nutritional status and inflammatory status of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients undergoing robotic-assisted thoracic surgery (RATS) with postoperative complications. Methods: This prospective cohort study included 107 NSCLC patients undergoing surgical treatment, between 2019 and 2021. Nutritional status and inflammatory status were assessed before pulmonary resection using anthropometric assessment, blood tests, and body mass index (BMI). Results: The BMI was 27.5 ± 4.4 . Based on BMI, 29% ($n = 31$) were classified as normal weight, 43% ($n = 46$) as overweight, and 28% ($n = 30$) as obese. The mean neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was 2.16 ± 0.85 , the platelet/lymphocyte ratio (PLR) was 121.59 ± 44.21 , and the lymphocyte/monocyte ratio (LMR) was 3.52 ± 1.17 . There was no increase in the number of intraoperative complications or bleeding ($p = 0.696$), postoperative complications ($p = 0.569$), mean hospital stay ($p = 0.258$) or duration of chest drain ($p = 0.369$). Higher inflammatory status, with an NLR > 1.84 , was associated with more overall postoperative complications ($p = 0.028$), only in univariate analysis, but this significance was not maintained on multivariate analysis. Conclusions: BMI was not a predictor of increased postoperative risk in this cohort; therefore, weight should not deter surgeons from using RATS for pulmonary resection.

Keywords: robotic surgery; early-stage lung cancer; body mass index; nutritional status; systemic inflammatory status



Citation: Moreno, C.; Ureña, A.; Macia, I.; Rivas, F.; Déniz, C.; Muñoz, A.; Serratos, I.; Poltorak, V.; Moya-Guerola, M.; Masuet-Aumatell, C.; et al. The Influence of Preoperative Nutritional and Systemic Inflammatory Status on Perioperative Outcomes following Da Vinci Robot-Assisted Thoracic Lung Cancer Surgery. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 554. <https://doi.org/10.3390/jcm12020554>

Academic Editor: Junichi Soh

Received: 3 December 2022

Revised: 23 December 2022

Accepted: 6 January 2023

Published: 10 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

According to the World Health Organization (WHO), obesity is defined as abnormal or excessive accumulation of body fat that may impair health [1]. It has become a leading problem in health care [2] and affects 10–30% of adults in European countries [3]. Twenty-six percent of patients who undergo lung resection are obese [4].

The association between overweight and obesity and other chronic pathologies such as hypertension, dyslipidemia, and diabetes—which can increase the postoperative risk after any type of cancer surgery—is well known [5]. In addition, Thomas et al. [6] found that malnutrition increased the risk of some complications immediately after lung cancer surgery, concluding that preoperative nutritional status should be taken into account and improved as much as possible prior to surgery. Our team studied the close association between preoperative nutritional status and postoperative outcomes in lung resection

surgery and found that patients with low weight had more postoperative complications [7]. The “obesity paradox” refers to a better prognosis in obese patients compared to normal or underweight patients [8,9].

Another prognostic factor that has been associated with survival and complications is inflammatory status. Multiple parameters can be used to determine the inflammatory status, but blood markers that are often used in preoperative assessment, due to being simple to obtain, are absolute values of neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets, and the ratios of neutrophils to lymphocytes (NLR), platelets to lymphocytes (PLR), and lymphocytes to monocytes (LMR) [10,11]. Our team previously concluded that preoperative LMR was an independent prognostic factor of overall survival and recurrence-free survival in patients with early-stage lung cancer that was surgically resected through an open approach [12].

The aim of this prospective study was to assess the impact of preoperative nutritional and systemic inflammatory status on postoperative outcomes in patients undergoing robotic anatomical lung resections. We used BMI, NLR, PLR, and LMR to stratify patients according to their nutritional and systemic inflammatory status and examined the predictive value of these factors on postoperative complications.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

This prospective study included a cohort of 138 patients who were treated with robotic radical lung resection between February 2019 and December 2021. Patients with a history of systemic inflammatory disease, concomitant active infection, neoadjuvant treatment, preoperative stage \geq T3, preoperative stage \geq N1, patients lost to follow-up, uniportal robot-assisted thoracic surgery (RATS), or those for whom preoperative blood tests were not available were excluded. Finally, we included 107 patients with early clinical stage non-small cell lung cancer (NSCLC) who underwent anatomic pulmonary resection with systematic lymph node dissection. In patients with functional contraindication for lobectomy (preoperative %DLCO $<$ 50% or VO₂ max between 10 and 15 mL/kg/min), a sublobar resection was performed. All patients gave signed informed consent, and this study was approved by the Institutional Review Board (PR30416). All patients underwent full robotic thoracic surgery (da Vinci Xi robot system—Intuitive Surgical Sarl, Aubonne, Switzerland) combined with standard hilar and mediastinal lymphadenectomy.

2.2. Assessment of Nutritional and Systemic Inflammatory Status

Nutritional status was assessed prospectively before surgery based on demographic data (age and sex) and anthropometric evaluation (weight and height). Patients were classified into the following four groups according to their BMI: underweight (BMI $<$ 18.5 kg/m²), normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m²), overweight (BMI 25–29.9 kg/m²), and obese (BMI \geq 30 kg/m²). Obese patients were not subdivided according to degree of obesity.

Systemic inflammatory status was assessed prospectively before surgery based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), calculated from the absolute neutrophil, platelet, monocyte, and lymphocyte counts from routine preoperative testing performed 1–2 weeks before surgery at the same hospital.

2.3. Study Variables

The clinical variables and postoperative clinical course were stratified according to BMI and systemic inflammatory parameters. The study variables included the following: age, sex, comorbidities (smoking, diabetes mellitus, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, dyslipidemia, and hypertension), type of surgery performed, pathological stage, tumor histology, postoperative complications in hospital, 30-day postoperative mortality, and hospital length of stay (LOS) measured from the day of surgery to discharge.

Postoperative complications included the following: atrial fibrillation, pneumonia, respiratory failure, hemothorax, and persistent air leak. A diagnosis of pneumonia was based on the presence of clinical and laboratory signs of lung infection, together with radiographic findings consistent with pneumonia. Respiratory failure was characterized for 2 of these 3 criteria: partial pressure of oxygen (PaO₂) less than 60 mmHg (or room air oxygen saturation less than 91%), and partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) greater than 50 mmHg with pH less than 7.35 and signs/symptoms of respiratory distress. Wound infection was defined as the presence of positive bacterial culture from the surgical wound with clinical signs of infection. Persistent air leak was defined as the presence of leak on or after postoperative day 5. A digital chest drainage system (Medela-Thopaz; Medela AG, Switzerland) was used in all patients. The drainage tube was removed 24 h after air leaks were no longer detectable and the drainage volume was <100 mL. The chest drain duration was calculated from the day of insertion to the day of removal.

All of the patients were admitted to the hospital on the day the surgical intervention was scheduled. The management of postoperative pain consisted of serratus and intercostal plane block with non-steroidal anti-inflammatories and rescue opioids. Antithrombotic prophylaxis, in the form of subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin, was initiated 24 h after surgery and continued until discharge.

2.4. Surgical Technique

Under general anesthesia and with double-lumen endotracheal intubation for single-lung ventilation, three robotic operating ports of 8 mm and 1 port of 12 mm were placed in the 7th or 8th intercostal space. The lung was then deflated, and CO₂ insufflation was set at 5–10 mmHg through the non-camera port with careful hemodynamic monitoring. A 30-degree endoscope was placed, and the lung, pleural cavity, and mediastinum were explored; subsequently, fenestrated bipolar (EndoWrist® Bipolar, Intuitive, Sunnyvale, CA, USA) and Maryland bipolar forceps (EndoWrist® Bipolar) were used for dissection and Cadere forceps were used to separate the lung. Anatomic pulmonary resection was performed following the usual oncological technique, and a 28-F chest tube was left in place after expansion of the lung under direct visualization.

2.5. Statistical Analysis

The distribution of the variables was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. For quantitative variables following a non-normal distribution, the results were expressed as medians and interquartile ranges (IQR) and compared using the Mann–Whitney U test. For quantitative variables following a normal distribution, the results were expressed as means and standard deviations and compared using the Student t-test. Between-group comparisons were performed using the Chi-squared test for qualitative variables. Logistic regression was performed to analyze the relationship between variables of interest. Univariate analyses were also conducted to determine the risk of complications. Subsequently, independent variables (NLR, BMI) were included in a multivariate logistic regression model to adjust for potential confounders (age, sex, pathological stage, and histology) and estimate the likelihood of complications. To perform logistic regression analysis, those variables with a *p*-value equal to or less than 0.25 or of clinical interest were, therefore, considered for inclusion. A stepwise backward selection procedure was used, fixing a *p*-value of ≤0.40 as the criterion for removing variables from the final multivariate regression models. The results were reported as crude and adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). A receiver operating characteristics (ROC) analysis was performed to calculate the NLR, PLR, and LMR values that would have the greatest sensitivity and specificity. All of the statistical tests were two-tailed, and a *p*-value ≤0.01 was considered statistically significant. Data were analyzed using the Statistical Software Package SPSS 28.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

The study population included 107 consecutive patients with early-stage NSCLC whose tumors were surgically resected in a single center. Most of the patients were men (65, 60.7%), and the median age was 70 (IQR 12) years. The mean BMI was 27.5 ± 4.4 , and the mean NLR, PLR, and LMR were 2.16 ± 0.85 , 121.59 ± 44.21 , and 3.52 ± 1.17 , respectively. The overall mean operating room (OR) time for all patients was 150 min, with a median estimated blood loss of 50 (IQR 130) mL, a complication rate of 42.05%, a conversion rate of 0.9%, an air leak rate of 31.8%, and a length of stay of 5 days. Table 1 shows the clinicopathological characteristics, surgical data, nutritional parameters, and systemic inflammatory parameters of the study population.

Table 1. Clinical, pathological, surgical, nutritional, and systemic inflammatory parameters of the study population.

Baseline Characteristics (N = 107)		N (%) or Mean \pm SD or Median (IQR)
Males		65(60.7%)
Age (years)		70(12)
High blood pressure		52(48.6%)
Diabetes		17(15.9%)
Dyslipidemia		43(40.2%)
COPD		18(16.8%)
Ischemic cardiopathology		11(10.3%)
Smokers		77 (72%)
BMI (kg/m ²)	Normal weight (18.5–24.9)	31 (29%)
	Overweight (25–29.9)	46 (43%)
	Obesity (>30)	30 (28%)
PLR		121.59 \pm 44.21
NLR		2.16 \pm 0.85
LMR		3.52 \pm 1.17
Surgical procedure: lobectomy		97 (90.7%)
Tumor size (mm)		23.53 \pm 11.00
Number of lymph nodes		15.29 \pm 7.08
Histological type	Adenocarcinoma	60 (56.1%)
	Squamous cell carcinoma	21 (19.6%)
	Others	26 (24.3%)
Surgical duration (minutes)		150 (51)
Bleeding (ml)		50 (130)
Hospitalization days		5.0 (3.0)
Chest drainage days		4.0 (4.0)
Pathologic Stage TNM 8th	0	4 (3.7%)
	I	68 (63.6%)
	II	15 (14%)
	III	5 (4.7%)
	IV	1 (0.9%)

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; BMI: body mass index; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; and LMR: lymphocyte-to-monocyte ratio.

Higher BMI values were significantly correlated with vascular disease. No associations were found between BMI and disease stage, type of lung resection, or pathological features. We found no significant differences between the different BMI groups in terms of postoperative complications, chest-drainage duration, or LOS (Table 2).

Table 2. Clinical, pathological, and surgical parameters, and postoperative complications, according to BMI.

BMI (kg/m ²) (n = 107)					
N (%) or Mean ± SD or Median (IQR)	Normal Weight n = 31 (18.5–24.9)	Overweight n = 46 (25–29.9)	Obesity n = 30 (>30)	p-Value	
Males	22 (71%)	29 (63%)	14 (46.7%)	0.138	
Age (years)	65.39 ± 9.59	65.69 ± 9.69	68.73 ± 7.97	0.303	
High blood pressure	15 (48.4%)	24 (52.2%)	13 (43.3%)	0.752	
Diabetes	8 (25.8%)	3 (6.5%)	6 (20%)	0.058	
Dyslipidemia	12 (38.7%)	16 (34.8%)	15 (50%)	0.409	
COPD	6 (19.4%)	7 (15.2%)	5 (16.7%)	0.893	
Ischemic cardiopathology	3 (9.7%)	6 (13%)	2 (6.7%)	0.664	
Smokers	25 (80.6%)	34 (73.9%)	18 (60%)	0.185	
PLR	125.19 ± 51.07	116.81 ± 40.68	125.22 ± 44.83	0.449	
NLR	2.11 ± 0.96	2.03 ± 0.74	2.37 ± 0.91	0.449	
LMR	3.54 ± 1.49	3.64 ± 1.10	3.34 ± 1.00	0.484	
Surgical procedure: lobectomy	29 (93.5%)	42 (91.3%)	26 (86.7%)	0.64	
Tumor size (mm)	19.13 ± 7.09	25.52 ± 11.00	24.44 ± 13.04	0.185	
Number of lymph nodes	15 ± 8.08	15.68 ± 5.88	15.00 ± 8.07	0.603	
Histological type	Adenocarcinoma	20 (64.5%)	25 (54.3%)	15 (50%)	0.33
	Squamous cell carcinoma	6 (19.4%)	8 (17.4%)	7 (23.3%)	
	Others	5 (16.1%)	13 (28.3%)	8 (26.7%)	
Surgical duration (minutes)	157.53 ± 36.89	150.88 ± 39.69	156.78 ± 33.63	0.224	
Bleeding (mL)	2.99 (2.01)	3.91 (1.96)	4.00 (2.09)	0.696	
Hospitalization days	6.33 ± 4.73	5.64 ± 3.23	6.00 ± 5.33	0.369	
Chest drainage days	5.00 (4.00)	5.00 (4.00)	5.00 (2.00)	0.258	
Persistent air leak	10 (32.3%)	16 (34.8%)	8 (26.7%)	0.757	
Pleuropulmonary infection	1 (3.2%)	3 (6.5%)	0 (0%)	0.337	
Postoperative atrial fibrillation	0 (0%)	1 (2.2%)	1 (3.3%)	0.617	
Hemothorax	1 (3.2%)	2 (4.3%)	0 (0%)	0.525	
Reconversion	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.295	
Reoperation	0 (0%)	2 (4.3%)	0 (0%)	0.259	
Readmission	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	0.497	
Death	1 (3.2%)	1 (2.2%)	0 (0%)	0.636	
Postoperative complications	12 (38.7%)	22 (47.8%)	11 (36.7%)	0.569	
Pathologic Stage TNM 8th	0	1 (3.7%)	2 (5.1%)	1 (3.7%)	0.067
	I	18 (66.7%)	30 (76.9%)	20 (74.1%)	
	II	7 (25.9%)	3 (7.7%)	5 (18.5%)	
	III	1 (3.7%)	3 (7.7%)	1 (3.7%)	
	IV	0 (0%)	1 (2.6%)	0 (0%)	

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; BMI: body mass index; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; and LMR: lymphocyte-to-monocyte ratio.

Following ROC analysis, the cutoff values with the greatest sensitivity and specificity were 1.84 for NLR, 3.27 for LMR, and 115.2 for PLR. The AUC for NLR was 0.601; 95% CI, 0.409–0.791, with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 53.8%. However, the ROC analysis of PLR and LMR found that these two variables were not robust enough to predict complications in robotic surgery because of a non-significant AUC (PLR AUC 0.514; 95% CI, 0.399–0.629; LMR AUC 0.461; 95% CI, 0.350–0.572) and low internal validity scores.

On univariate analysis, $NLR \geq 1.84$ was significantly associated with more overall postoperative complications ($p = 0.028$) (Table 3), but this significance was not maintained on multivariate analysis (HR, 2.283; 95% CI, 0.831–6.271; $p = 0.109$) after adjusting for age, sex, pathological stage, and histology (Table 4).

Table 3. Postoperative complications according to clinical, pathological, and systemic inflammatory parameters and surgical analysis.

N (%) or Mean \pm SD or Median (Range)		Complications		
		No	Yes	p-Value
(N = 107)				
Males		36 (58.1%)	29 (64.4%)	0.505
Age (years)		66.53 \pm 8.97	67.77 \pm 7.99	0.139
High blood pressure		30 (48.4%)	22 (48.9%)	0.959
Diabetes		9 (14.5%)	8 (17.8%)	0.649
Dyslipidemia		28 (45.2%)	15 (33.3%)	0.218
COPD		6 (9.7%)	12 (26.7%)	0.2
Ischemic cardiopathology		5 (8.1%)	6 (13.3%)	0.376
Smokers		42 (67.7%)	35 (77.8%)	0.254
BMI (kg/ m ²)	Normal weight (18.5–24.9)	19 (30.6%)	12(26.7%)	0.569
	Overweight (25–29.9)	24 (38.7%)	22(48.9%)	
	Obesity (>39)	19 (30.6%)	11(24.4%)	
NLR >1.84 (yes)		28 (45.2%)	30 (66.67%)	0.028
Surgical procedure: lobectomy		55 (88.7%)	42 (93.3%)	0.417
Tumor size (mm)		21.69 \pm 10.41	26.55 \pm 11.52	0.257
Number of lymph nodes		15.11 \pm 7.98	15.59 \pm 5.45	0.9
Histological type	Adenocarcinoma	36 (58.1%)	24 (53.3%)	0.383
	Squamous cell carcinoma	10 (16.1%)	11 (24.4%)	
	Others	16 (25.8%)	10 (22.3%)	
Surgical duration (minutes)		150.00 (58.00)	152.50 (50.00)	0.057
Bleeding (mL)		20.00 (46.00)	85.00 (173.00)	0.612
Hospitalization days		4.00 (1.00)	9.50 (4.00)	<0.001
Chest drainage days		4.00 (1.00)	9.00 (5.00)	<0.001
Pathologic Stage TNM 8th	0	3 (5.8)	1 (2.4)	0.65
	I	39 (75)	29 (70.7)	
	II	7 (13.5)	8 (19.5)	
	III	3 (5.8)	2 (4.9)	
	IV	0 (0)	1 (2.4)	

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; BMI: body mass index; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; and LMR: lymphocyte-to-monocyte ratio.

Table 4. Multivariate analysis adjusted by age, sex, pathological stage, and histology.

	Complications	No Complications	p	ORa	95% CI	P ^a
NLR > 1.84	30 (66.67%)	28 (45.2%)	0.028	2.283	(0.831–6.271)	0.109
BMI (kg/m ²)						
Normal	19 (30.6%)	12 (26.7%)				0.529
Overweight	24 (38.7%)	22 (48.9%)	0.569	1.587	(0.500–5.043)	0.433
Obesity	19 (30.6%)	11 (24.4%)		0.838	(0.207–3.391)	0.804

BMI: Body mass index; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; ORa: adjusted odds ratio; And CI: confidence interval. ^a Adjusted by age, sex, pathological stage, and histology.

4. Discussion

The main objective of this study was to determine whether preoperative nutritional and systemic inflammatory status—assessed by BMI and NLR—could predict the likelihood of postoperative complications in patients undergoing robotic lung resection for cancer. The main findings of this study were that the preoperative BMI was not associated with postoperative complications and that preoperative NLR, on univariate analysis, was associated with postoperative complications, although this was not maintained in the multivariate analysis. However, we cannot discard that preoperative BMI and NLR might affect the incidence of postoperative complications.

According to the World Health Organization, obesity (BMI > 30 kg/m²) is a global health problem, with a high prevalence that tripled between 1975 and 2016. Classically, it was a problem of rich countries, although it is increasingly common in countries with middle or low income. The association between overweight or obesity and chronic diseases such as diabetes, ischemic heart disease, and others is clear, and such diseases in turn increase the risk of postoperative complications [1]. For several years now, the presence of obesity (BMI > 25 kg/m²) in the general population has also been observed in patients with cancer who are candidates for surgery [13], as supported by our current results as well as those described in a previous study [7]. Although the Mediterranean diet is common in Southern European countries and has some clear benefits compared with diets from Anglo-Saxon countries, we still observe a high number of patients who are overweight or obese.

The effect of nutritional status, be it malnutrition or obesity, on postoperative outcomes in patients undergoing lung resection is known to be relevant and has been discussed and studied, with some contradictory results [14–17]. Extreme values [18] of either malnutrition or obesity are associated with greater postoperative complications, while overweight and mild obesity have a protective effect, known as “the obesity paradox” [8,9]. Li et al. [19] observed that obesity was a protective factor in terms of immediate postoperative outcomes as well as survival in patients undergoing open surgery, while our team observed more respiratory complications in patients with low weight and improved survival in a series of patients who were overweight and underwent open surgery [7].

Another aspect related to nutritional status is the patient’s systemic inflammatory status. Blood-marker values can behave differently in Asian, European, or American populations, so the results will have to be validated in each study population, using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Our team described, in a series of patients undergoing open surgery, that a lymphocyte/monocyte ratio ≥ 2.5 was an independent favorable prognostic factor in terms of disease-free survival and overall survival [12], although we did not study this as a marker of immediate postoperative complications. In the present study, we observed that an NLR > 1.84 was associated with immediate postoperative complications, with similar results to those described by other authors [11,20], although this was not maintained in the multivariate analysis, possibly due to the number of patients of the study. However, we cannot discard that preoperative NLR might affect the incidence of postoperative complications.

Cancer surgery has evolved from open surgery, with a high number of postoperative complications in patients with overweight or obesity, to minimally invasive surgery, which has already been shown to have similar oncological outcomes in terms of survival [21,22] and fewer postoperative complications [23,24]. Gómez-Hernández et al. [25] observed more postoperative respiratory complications in overweight and obese patients with lung cancer undergoing video-assisted thoracic surgery (VATS) and RATS; this differs from our results, in patients who had exclusively RATS. Montané et al. [26] reported results similar to ours in a group of patients with overweight or obesity who underwent RATS.

Compared with open surgery, RATS provides the surgeon with better visualization and a range of surgical movements as well as better accessibility, and clear advantages in terms of early postoperative outcomes, especially in obese patients [27], although there are no studies that compare against VATS.

5. Limitation of the Study

The main limitations of our study are the number of patients who had robotic surgery; the outcomes were not compared against VATS and the non-assessment of other systemic inflammatory markers.

6. Conclusions

The main limitations of our study are the number of patients who had robotic surgery and that the outcomes were not compared against VATS. Our aim was to assess the out-

comes after robotic surgery in a group of patients that is increasingly common in thoracic surgery clinics; we observed that weight should not discourage the surgeon from a robotic approach and confirmed, in this series of patients, that the high systemic inflammatory state does not lead to more postoperative complications overall following robotic surgery.

Author Contributions: R.R. and C.M.-A. participated in the study design, data collection, data-base creation, specific treatment, and patient follow-up. C.M.-A, V.P. and M.M.-G. performed the statistical analysis. I.M., F.R., A.U., A.M., I.E., I.S. and C.D. participated in the specific treatment of the patients. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the institutional review board of the Bellvitge University Hospital.

Informed Consent Statement: The patients were informed of the registration of their data in the hospital database and gave generic oral and written consent to observational research participation.

Data Availability Statement: The pseudonymized data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to legal restrictions in Spain.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- World Health Organization. Obesity and Overweight. 2018. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 14 January 2020).
- World Health Organization. Double Burden of Malnutrition. 2014. Available online: <https://apps.who.int/nutrition/double-burden-malnutrition/en/> (accessed on 14 January 2020).
- Tulinský, L.; Mitták, M.; Tomášková, H.; Ostruszka, P.; Penka, I.; Ihnát, P. Obesity paradox in patients undergoing lung lobectomy—Myth or reality? *BMC Surg.* **2018**, *18*, 61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Boffa, D.J.; Allen, M.S.; Grab, J.D.; Gaisert, H.A.; Harpole, D.H.; Wright, C.D. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: The surgical management of primary lung tumors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2008**, *135*, 247–254. [[CrossRef](#)]
- US Department of Health and Human Services Public Health Service; National Institutes of Health. *The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*; National Heart, Lung, and Blood Institute: Bethesda, MD, USA, 2000.
- Thomas, P.A.; Falcoz, P.-E.; Le Pimpec-Barthes, F.; Bernard, A.; Jougon, J.; Porte, H.; Alifano, M.; Dahan, M. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: The influence of nutritional status. *Eur. J. Cardio Thorac. Surg.* **2014**, *45*, 652–659. [[CrossRef](#)]
- Ramos, R.; Nadal, E.; Peiro, I.; Masuet-Aumatell, C.; Macia, I.; Rivas, F.; Rosado, G.; Rodriguez, P.; Urena, A.; Padrones, S.; et al. Preoperative nutritional status assessment predicts postoperative outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2018**, *44*, 1419–1424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Liu, X.; Sepesi, B.; Gold, K.A.; Correa, A.M.; Heymach, J.V.; Vaporciyan, A.A.; Roszik, J.; Dmitrovsky, E. The influence of body mass index on overall survival following surgical resection of non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **2017**, *12*, 1280–1287. [[CrossRef](#)]
- Stone, E.; Slatore, C.G. The obesity paradox—what does it mean for lung cancer surgery? *J. Thorac. Oncol.* **2017**, *12*, 1174–1176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shiels, M.S.; Pfeiffer, R.M.; Hildesheim, A.; Engels, E.A.; Kemp, T.J.; Park, J.H.; Hormuzd, A.K.; Koshiol, J.; Shelton, G.; Caporaso, N.; et al. Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **2013**, *105*, 1871–1880. [[CrossRef](#)]
- Lochowski, M.; Lochowska, B.; Zawadzka, I.; Ciešlik-Wolski, B.; Kozik, D.; Kozak, J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratio ratios in patients operated on due to non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Dis.* **2019**, *11*, 3377–3384. [[CrossRef](#)]
- Ramos, R.; Macía, I.; Navarro-Martin, A.; Déniz, C.; Rivas, F.; Ureña, A.; Masuet-Aumatell, C.; Moreno, C.; Nadal, E.; Escobar, I. Prognostic value of the preoperative lymphocyte-to-Monocyte ratio for survival after lung cancer surgery. *BMC Pulm. Med.* **2021**, *21*, 75. [[CrossRef](#)]
- Smith, P.W.; Hongkun, W.; Gazoni, L.M.; Shen, R.; Daniel, T.M.; Jones, D.R. Obesity does not increase complications after anatomic resection for non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **2007**, *84*, 1098–1106. [[CrossRef](#)]

14. Dhakal, B.; Eastwood, D.; Sukumaran, S.; Hassler, G.; Tisol, W.; Gasparri, M.; Choong, N.; Santana-Davila, R. Morbidities of lung cancer surgery in obese patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2013**, *146*, 379–384. [[CrossRef](#)]
15. Attaran, S.; McShane, J.; Whittle, I.; Poullis, M.; Shackcloth, M. A propensity-matched comparison of survival after lung resection in patients with a high versus low body mass index. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio Thorac. Surg.* **2012**, *42*, 653–658. [[CrossRef](#)]
16. Mungo, B.; Zogg, C.K.; Hooker, C.M.; Yang, S.C.; Battafarano, R.J.; Brock, M.V.; Molena, D. Does obesity affect the outcomes of pulmonary resections for lung cancer? A National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Surgery* **2015**, *157*, 792–800. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Ferguson, M.K.; Im, H.K.; Watson, S.; Johnson, E.; Wigfield, C.H.; Vigneswaran, W.T. Association of body mass index and outcomes after major lung resection. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* **2014**, *45*, e94–e99. [[CrossRef](#)]
18. Williams, T.; Gulack, B.C.; Kim, S.; Fernandez, F.G.; Ferguson, M.K. Operative risk for major lung resection increases at extremes of body mass index. *Ann. Thorac. Surg.* **2017**, *103*, 296–302. [[CrossRef](#)]
19. Li, S.; Wang, Z.; Huang, J.; Fan, J.; Du, H.; Liu, L.; Che, G. Systematic review of prognostic roles of body mass index for patients undergoing lung cancer surgery: Does the «obesity paradox» really exist? *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio Thorac. Surg.* **2017**, *51*, 817–828. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Takahashi, Y.; Horio, H.; Hato, T.; Harada, M.; Matsutani, N.; Morita, S.; Kawamura, M. Prognostic significance of preoperative neutrophil-lymphocyte ratios in patients with stage I non-small cell lung cancer after complete resection. *Ann. Surg. Oncol.* **2015**, *22*, S1324–S1331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Toosi, K.; Velez-Cubian, F.O.; Glover, G.; Ng, E.P.; Moodie, C.C.; Garrett, J.R.; Fontaine, J.P.; Toloza, E.M. Upstaging and survival after robotic-assisted thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer. *Surgery* **2016**, *160*, 1211–1218. [[CrossRef](#)]
22. Cerfolio, R.J.; Ghanim, A.F.; Dylewski, M.; Veronesi, G.; Spaggiari, L.; Park, B.J. The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2018**, *155*, 778–786. [[CrossRef](#)]
23. Lee, B.E.; Korst, R.J.; Kletsman, E.; Rutledge, J.R. Transitioning from videoassisted thoracic surgical lobectomy to robotics for lung cancer: Are there outcomes advantages? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2014**, *147*, 724–729. [[CrossRef](#)]
24. Kent, M.; Wang, T.; Whyte, R.; Curran, T.; Flores, R.; Gangadharan, S. Open, video-assisted thoracic surgery, and robotic lobectomy: Review of a national database. *Ann. Thorac. Surg.* **2014**, *97*, 236–244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Gómez-Hernández, M.T.; Fuentes, M.G.; Novoa, N.M.; Rodríguez, I.; Varela, G.; Jiménez, M.F. “Obesity paradox” has not an impact on minimally invasive anatomical lung resection. *Circ. Esp. Engl. Ed.* **2022**, *100*, 288–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Montané, B.; Toosi, K.; Velez-Cubian, F.O.; Echavarría, M.F.; Thau, M.R.; Patel, R.A.; Rodríguez, K.; Moodie, C.C.; Garrett, J.R.; Fontaine, J.P.; et al. Effect of obesity on perioperative outcomes after robotic assisted pulmonary lobectomy. *Surg. Innov.* **2017**, *24*, 122–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Casiraghi, M.; Sedda, G.; Diotti, C.; Mariolo, A.V.; Galetta, D.; Tessitore, A.; Maisonneuve, P.; Spaggiari, L. Postoperative outcomes of robotic-assisted lobectomy in obese patients with non-small-cell lung cancer. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2019**, *30*, 359–365. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Artículo 2. A Comparison of Total Thoracoscopic and Robotic Surgery for Lung Cancer Lymphadenectomy

Antecedentes: La cirugía torácica asistida por robot (RATS) se utiliza con creciente frecuencia en las resecciones pulmonares mayores para el cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) en estadios iniciales; sin embargo, aún no ha sido completamente evaluada. El objetivo de este estudio fue comparar los resultados quirúrgicos de la disección de ganglios linfáticos (LND) realizada mediante RATS con los obtenidos a través de la toracoscopia pura (TT) de cuatro puertos.






Métodos: Se recopilaron de forma retrospectiva datos clínicos y patológicos de pacientes con CPNCP en estadio clínico N0 que se sometieron a resección pulmonar, ya sea en forma de lobectomía o resección segmentaria, entre junio de 2010 y noviembre de 2022. Los criterios de evaluación incluyeron el número de ganglios linfáticos mediastínicos y el número de estaciones mediastínicas disecadas, comparando el enfoque RATS con el enfoque TT de cuatro puertos.

Resultados: Se realizaron un total de 246 resecciones pulmonares con LND para CPNCP en estadios clínicos I-II: 85 mediante TT y 161 mediante RATS. Las características clínicas de los pacientes fueron similares en ambos grupos. El número de ganglios linfáticos mediastínicos disecados y el número de estaciones mediastínicas disecadas fueron significativamente mayores en el grupo de RATS (TT: media \pm DE, 10.72 ± 3.7 ; RATS: 14.74 ± 6.3 [$p < 0.001$]). No se observaron diferencias en términos de complicaciones postoperatorias.

Conclusiones: En pacientes con CPNCP en estadios iniciales sometidos a resecciones pulmonares mayores, la calidad de la LND hilio-mediastínica realizada mediante RATS fue superior a la realizada mediante TT.

Article

A Comparison of Total Thoracoscopic and Robotic Surgery for Lung Cancer Lymphadenectomy

Anna Ureña ^{1,2,*}, Camilo Moreno ^{1,3} , Ivan Macia ^{1,4} , Francisco Rivas ¹ , Carlos Déniz ¹, Anna Muñoz ¹, Ines Serratos ¹, Marta García ¹, Cristina Masuet-Aumatell ⁵ , Ignacio Escobar ¹ and Ricard Ramos ^{1,2,4} 

- ¹ Department of Thoracic Surgery, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain; cmorenom@bellvitgehospital.cat (C.M.); imacia@bellvitgehospital.cat (I.M.); frivas@bellvitgehospital.cat (F.R.); cjdeniz@bellvitgehospital.cat (C.D.); amunozf@bellvitgehospital.cat (A.M.); iserratos@bellvitgehospital.cat (I.S.); mgarciami@bellvitgehospital.cat (M.G.); iescobar@bellvitgehospital.cat (I.E.); ricardramos@ub.edu (R.R.)
- ² Department of Thoracic Surgery, Hospital Clinic, 08036 Barcelona, Spain
- ³ Doctoral Programme of Medicine and Translational Research, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
- ⁴ Unit of Human Anatomy, Department of Pathology and Experimental Therapeutics, Medical School, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain
- ⁵ Department of Preventive Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain; cmasuet@bellvitgehospital.cat
- * Correspondence: annaurena@ub.edu; Tel.: +34-6-7375-8125

Simple Summary: Some studies have demonstrated an association between systematic lymph node dissection (LND) and more accurate disease staging compared with dissection of randomly selected lymph nodes. The aim of this study was to retrospectively compare the quality and safety of LND performed via multiport robotic-assisted thoracic surgery (RATS) versus multiport thoracoscopy (TT). A total of 246 patients were included, 85 underwent lung resection via TT, and 161 underwent lung resection via RATS. LND was assessed based on the number of lymph node stations and the number of lymph nodes removed per station, and the postoperative complications were assessed for each technique. Some authors assert that RATS allows them to perform more extensive lymph node dissection, with a higher rate of node upstaging. This comparative study could be used to help evaluate the role of the robot in the technique.



check for updates

Citation: Ureña, A.; Moreno, C.; Macia, I.; Rivas, F.; Déniz, C.; Muñoz, A.; Serratos, I.; García, M.; Masuet-Aumatell, C.; Escobar, I.; et al. A Comparison of Total Thoracoscopic and Robotic Surgery for Lung Cancer Lymphadenectomy. *Cancers* **2023**, *15*, 3442. <https://doi.org/10.3390/cancers15133442>

Academic Editor: David Wong

Received: 17 May 2023

Revised: 21 June 2023

Accepted: 28 June 2023

Published: 30 June 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Robotic-assisted thoracic surgery (RATS) is used increasingly frequently in major lung resection for early stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) but has not yet been fully evaluated. The aim of this study was to compare the surgical outcomes of lymph node dissection (LND) performed via RATS with those from totally thoracoscopic (TT) four-port videothoracoscopy. Methods: Clinical and pathological data were collected retrospectively from patients with clinical stage N0 NSCLC who underwent pulmonary resection in the form of lobectomy or segmental resection between June 2010 and November 2022. The assessment criteria were number of mediastinal lymph nodes and number of mediastinal stations dissected via the RATS approach compared with the four-port TT approach. Results: A total of 246 pulmonary resections with LND for clinical stages I–II NSCLC were performed: 85 via TT and 161 via RATS. The clinical characteristics of the patients were similar in both groups. The number of mediastinal nodes dissected and mediastinal stations dissected was significantly higher in the RATS group (TT: mean ± SD, 10.72 ± 3.7; RATS, 14.74 ± 6.3 [$p < 0.001$]), except in the inferior mediastinal stations. There was no difference in terms of postoperative complications. Conclusions: In patients with early stage NSCLC undergoing major lung resection, the quality of hilomediastinal LND performed using RATS was superior to that performed using TT.

Keywords: RATS; robotic; lymph node; lymph node dissection; lymphadenectomy; non-small-cell lung cancer

1. Introduction

Robotic assisted thoracic surgery (RATS) is increasingly used in the surgical treatment of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). The technique has been demonstrated to be safe and comparable to other minimally invasive thoracoscopic surgical techniques in terms of survival, hospital stay, and morbidity and mortality [1].

Radical lymph node dissection (LND) remains an essential component of lung cancer surgery, as it contributes to prognosis and accurate staging for decisions on future treatment. Although some randomized studies and clinical trials have not been able to demonstrate a direct association between complete LND and survival [2–7], other articles such as that by the Eastern Cooperative Oncology Group (ACOSOG Z0030) have demonstrated an association between systematic LND and more accurate staging compared with systematic lymph node sampling.

Currently it is widely accepted that systematic LND is superior to lymph node sampling for accurate disease staging; therefore, systematic LND has been adopted by many thoracic surgeons during lung cancer surgery [8].

The benefits of minimally invasive surgery, particularly in early stage NSCLC, have been widely reported, although the benefits of RATS are the subject of discussion. Minimally invasive procedures are less aggressive for the patient, meaning less pain, shorter hospital stay, and better quality of life. However, as was the case with thoracoscopy when it was first introduced [9,10], noninferiority of RATS versus other techniques must be demonstrated for the common goal: treatment of lung cancer.

Some articles report that RATS is not superior to VATS in terms of lymph node removal or upstaging [11], but other authors assert that RATS allows dissection of more lymph nodes with a higher rate of lymph node upstaging than VATS [12–15].

There are no articles comparing LND via four-port TT versus four-port RATS (without an assist port), and few comparing the postoperative complications. We sought to compare these similar techniques—both with thoracoscopic approaches—to evaluate the role of the robot in the technique.

The aim of this study was to retrospectively assess and compare the quality and safety of LND performed via multiport RATS vs. multiport TT, evaluating the number of lymph node stations and the number of lymph nodes removed per station and the postoperative complications for each technique.

2. Materials and Methods

In our department, the standard of care for stages I–II NSCLC is lung resection, lobectomy, or segmental resection in patients with limited lung function, always with systematic LND.

In 2012, we began a program of minimally invasive surgery with multiport thoracoscopic surgery according to the technique described by D. Gossot [16]. Since then, RATS has become the usual technique in our department, prompting us to compare these two techniques, which are very similar in terms of number of ports and approach, for the same treatment. We appreciate that there are many minimally invasive techniques; we have tried to eliminate bias in the analysis of outcomes achieved with the robot regarding LND.

2.1. Study Population

We reviewed 246 patients in total: 85 underwent TT surgery between September 2010 and February 2018, and 161 underwent RATS between February 2019 and March 2022. All of them had lung resection with LND for a diagnosis of lung cancer in our institution.

The reason for introducing RATS in our management plan was that, in February 2019, a robotic program was started in our center on a public basis. The robot was used with the same indications as TT to treat pulmonary carcinoma, although the availability of the machine limited the number of cases initially, and as happens when any technique is relatively new, we tried to select patients with smaller tumors that were more likely to

be fully resectable, and without a history of pleuropulmonary infections that could cause severe pleural adhesions.

The two groups selected for comparison in this study form part of the early stages of the introduction of a technique in our thoracic surgery department: RATS versus TT surgery.

All patients underwent the same preoperative workup regarding operability and resectability: thin-slice computed tomography (CT), evaluating the maximum dimension and degree of consolidation of the tumor, and positron emission tomography (PET).

Patients with lymph nodes suspicious of malignancy (on CT or PET-CT with FDG uptake in the nodes) underwent endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration preoperatively, as did patients with tumors larger than 4 cm or central tumors, even if they did not have lymph nodes suspicious of malignancy on imaging [17]. Mediastinoscopy was not performed at the time of this study.

All cases were staged according to the 8th edition of TNM for the present study. The severity of postoperative complications was classified according to the Clavien–Dindo system [18].

2.2. Study Variables

The study variables included the following: age, sex, comorbidities (smoking, diabetes mellitus, ischemic heart disease, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral vascular disease, atrial fibrillation, hypertension, and previous cancer), type of surgery performed, clinical stage, pathological stage, tumor histology, postoperative complications in hospital, 30-day postoperative mortality, and hospital length of stay (LOS) measured from the day of surgery to discharge.

Postoperative complications included the following: atrial fibrillation, pneumonia, wound infection, hemothorax, pneumothorax, chylothorax, and persistent air leak. A diagnosis of pneumonia was based on the presence of clinical and laboratory signs of lung infection, together with radiographic findings consistent with pneumonia. Wound infection was defined as the presence of positive bacterial culture from the surgical wound with clinical signs of infection. Persistent air leak was defined as the presence of a leak on or after postoperative day 5; a digital chest drainage system (Medela–Thopaz; Medela AG, Baar, Switzerland) was used in all patients. The drainage tube was removed 24 h after air leaks were no longer detectable and the drainage volume was <100 mL. The chest drain duration was calculated from the day of insertion to the day of removal.

All the patients were admitted to the hospital on the day the surgical intervention was scheduled. The management of postoperative pain consisted of serratus and intercostal plane block with non-steroidal anti-inflammatories and rescue opioids. Antithrombotic prophylaxis, in the form of subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin, was initiated 24 h after surgery and continued until discharge.

2.3. Surgical Technique and Lymph Node Dissection Procedures

All patients received standard general anesthetic with one-lung ventilation using a double-lumen endotracheal tube; they were positioned in the lateral decubitus position.

The TT technique was performed according to the previous description by D. Gossot [16]. Lymph node dissection was performed with monopolar coagulation or with the Ligasure Maryland jaw and, in general, was performed after lobectomy or segmentectomy. The dissection of stations 4R, 5, 6, 7, 8, and 9 was performed systematically according to the disease side. Stations 3 and 4L were not removed, and stations 10, 11, and 12 were removed systematically, with the exception of those lymph nodes that were removed in bloc with the specimen.

RATS was performed with the 4th generation robotic system da Vinci Xi, with only 4 ports positioned in the intercostal space (7th–8th). Pulmonary resection was performed using 4 robotic arms without an assist port and conventional carbon dioxide (CO₂), without Airseal, connected to a separate port from the optical port. The instruments used were the tip-up grasper in the 4th arm, the cadiere grasper in the left arm, and Maryland bipolar

forceps in the right arm. Nonrobotic endostaplers were used to staple veins, arteries, bronchus, and fissure, as da Vinci staplers were not available at that time. The external staplers were introduced via the most anterior port, which measured 12 mm (the other ports were 8 mm), as we had previously disconnected the robotic arm. We did not have a robotic vessel sealer (Vessel Sealer Extend or Synchro Seal) for dissection or sealing. The LND was conducted, unlike in TT, at the beginning of surgery, and stations 10, 11, and 12 were also included in the specimen. All lymph node stations were also checked, starting with the most apical stations, followed by mobilizing the lung without grasping it to access the paraesophageal space, pulmonary ligament, and subcarinal space.

2.4. Statistical Analysis

The distribution of the variables was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. For quantitative variables following a non-normal distribution, the results were expressed as medians and interquartile ranges (IQR) and compared using the Mann–Whitney U test. For quantitative variables following a normal distribution, the results were expressed as means and standard deviations and compared using the Student’s *t*-test. Between-group comparisons were performed using the Chi-squared test for qualitative variables or Fisher’s exact test when needed. A kappa index between clinical and pathological stages in robotic as well as thoracoscopic patients was also performed. All the statistical tests were two-tailed, and a *p*-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Data were analyzed using the Statistical Software Package SPSS 28.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

The clinical and pathological characteristics were similar in the two groups (Table 1). There were significant differences in sex, there being more men than women ($p = 0.75$). There were also differences in respiratory comorbidities in terms of COPD ($p = 0.014$) and active smokers ($p = 0.011$) but not in other clinical or pathological variables.

Table 1. Clinical and pathological characteristics of the study population.

	RATS (<i>n</i> = 161)		TT (<i>n</i> = 85)		Total (<i>n</i> = 146)		<i>p</i> -Value	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Age (years)	67.2	9.40	65.47	8.04	66.66	8.98	0.066	
Sex	F	62	38.5%	31	36.5%	93	37.8%	0.754
	M	99	61.5%	54	63.5%	153	62.2%	
HTN	75	46.6%	37	43.5%	112	45.5%	0.647	
DM	20	12.4%	17	20.0%	37	15.0%	0.114	
COPD	29	18.0%	27	31.8%	56	22.8%	0.014	
CKD	9	5.6%	2	2.4%	11	4.5%	0.339	
PVD	22	13.7%	8	9.4%	30	12.2%	0.332	
IHD	9	5.6%	3	3.5%	12	4.9%	0.552	
AF	2	1.2%	4	4.7%	6	2.4%	0.186	
Non-smoker	36	22.4%	18	21.2%	54	22.0%	0.831	
Ex-smoker	79	49.1%	29	34.1%	108	43.9%	0.025	
Current smoker	46	28.6%	38	44.7%	84	34.1%	0.011	
Previous cancer	44	27.3%	18	21.2%	62	25.2%	0.291	

F: female; M: male; HTN: hypertension; DM: diabetes mellitus; COPD: chronic obstruction pulmonary disease; CKD: chronic kidney disease; PVD: peripheral vascular disease; IHD: ischemic heart disease; AF: atrial fibrillation.

There were no significant differences in the type of resection, clinical stage, or pathological stage between the two groups (Table 2).

We found no significant differences between the two groups in terms of postoperative complications (Table 3).

Table 2. Type of resection, clinical stage, histology, and pathological stage.

		RATS (<i>n</i> = 161)		TT (<i>n</i> = 85)		Total		<i>p</i> -Value
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Type of resection	Wedge	3	1.9%	0	0.0%	3	1.2%	0.127
	Segmentectomy	11	6.8%	2	2.4%	13	5.3%	−0.412
	Lobectomy	137	85.1%	83	97.6%	220	89.4%	
	Bilobectomy	2	1.2%	0	0.0%	2	0.8%	
	Pneumonectomy	3	1.9%	0	0.0%	3	1.2%	
	Bronchial sleeve + lobectomy	4	2.5%	0	0.0%	4	1.6%	
	Bronchial sleeve	1	0.6%	0	0.0%	1	0.4%	
Clinical stage	IA1	5	3.1%	3	3.5%	8	3.3%	0.656
	IA2	64	39.8%	39	45.9%	103	41.9%	−0.093
	IA3	46	28.6%	26	30.6%	72	29.3%	
	IB	29	18.0%	13	15.3%	42	17.1%	
	IIA	6	3.7%	2	2.4%	8	3.3%	
	IIB	11	6.8%	2	2.4%	13	5.3%	
Histology	Adenocarcinoma	104	64.6%	60	70.6%	164	66.7%	0.129
	Squamous	31	19.3%	19	22.4%	50	20.3%	
	Other	26	16.1%	6	7.1%	32	13.0%	
Pathological Stage TNM 8th	0	3	1.9%	1	1.2%	4	1.6%	0.099
	IA1	9	5.6%	7	8.2%	16	6.5%	−0.835
	IA2	47	29.2%	18	21.2%	65	26.4%	
	IA3	32	19.9%	17	20.0%	49	19.9%	
	IB	20	12.4%	23	27.1%	43	17.5%	
	IIA	9	5.6%	2	2.4%	11	4.5%	
	IIB	22	13.7%	7	8.2%	29	11.8%	
	IIIA	16	9.9%	10	11.8%	26	10.6%	
	IIIB	3	1.9%	0	0.0%	3	1.2%	

Table 3. Postoperative complications.

Complications (Yes)	RATS (<i>n</i> = 161)		TT (<i>n</i> = 85)		Total		<i>p</i> -Value
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Air leak	57	35.4%	23	27.1%	80	32.5%	0.184
Pneumonia	8	5.0%	2	2.4%	10	4.1%	0.501
Wound infection	0	0%	0	0%	0	0%	----
Pneumothorax	0	0.0%	3	3.5%	3	3.5%	----
Atrial fibrillation	7	4.3%	1	1.2%	8	3.3%	0.269
Haemothorax	2	1.2%	0	0.0%	2	0.8%	0.546
Chylothorax	1	0.6%	1	1.2%	2	0.8%	1
Reoperation	1	0.6%	0	0.0%	1	0.4%	1
Readmission	8	5.0%	4	4.7%	12	4.9%	1
Death	2	1.2%	0	0.0%	2	0.8%	0.546

3.1. Analysis of Dissected Lymph Nodes

Figure 2 shows the results of the lymph node counts for the various lymph node stations. The total number of dissected lymph nodes was significantly higher in the RATS group ($p < 0.001$; Figure 1), particularly in the superior area, stations #2, #3, #4, #5, and #6 ($p < 0.001$); the inferior mediastinal area, stations #8 and #9 ($p < 0.001$); and subcarinal station #7 ($p < 0.001$). There were also significantly more dissected lymph nodes in the RATS group from hilar stations #10, #11, and #12 ($p = 0.026$) (Figure 2).

Figure 1 shows the total lymph node counts according to technique used.

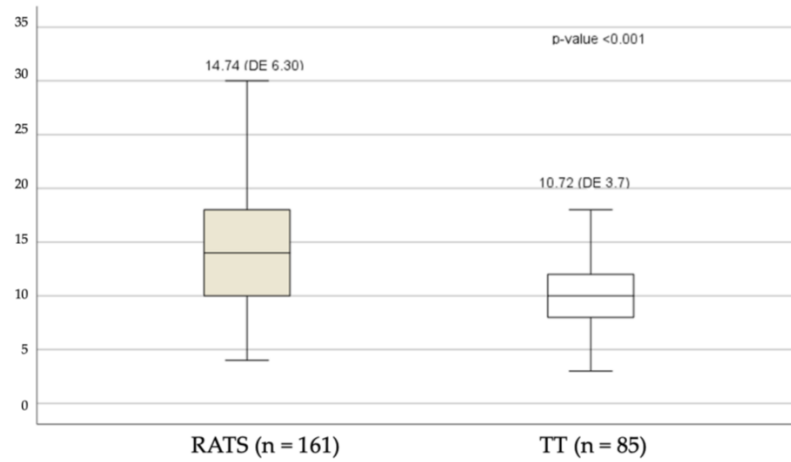


Figure 1. Total lymph node counts.

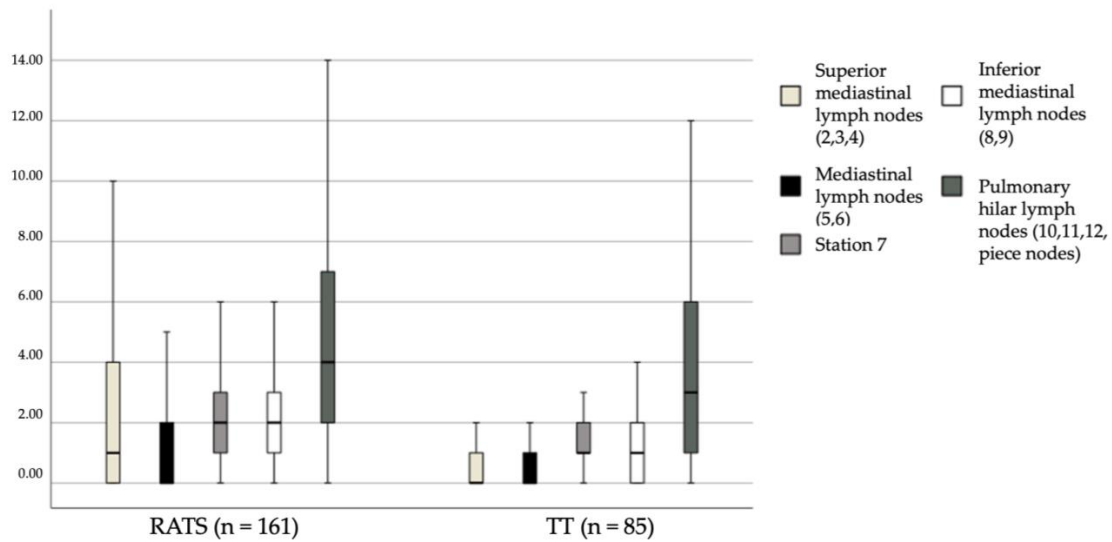


Figure 2. Lymph node counts for stations.

3.2. Lymph Node Upstaging

Table 4 shows the incidence of lymph node upstaging. In general, there were no differences between the two groups (RATS, 32; TT, 14; $p = 0.51$). We looked at changes in clinical or pathological stage, in particular changes from cN0 to pN1, cN0 to pN2, and cN1 to pN2, and found no significant differences between the two techniques.

Table 4. Incidence of lymph node upstaging.

	RATS (n = 161)	TT (n = 85)	p-Value
Nodal upstages	32	14	0.515
cN0 to pN1	15	6	0.547
cN0 to pN2	17	8	0.777
cN1 to pN2	-	-	NA
Nodal downstages	-	-	NA
No changes	129	71	0.515

NA: not available.

4. Discussion

Minimally invasive surgery has been demonstrated to involve less postoperative pain, shorter hospital stay, and better compliance with adjuvant chemotherapy, compared with thoracotomy [19].

Within the concept of minimally invasive thoracic surgery, we can differentiate between video-assisted surgery—in which we use an assist port plus another one, two, or three additional work ports—and totally thoracoscopic surgery (TT), in which we use four ports, as described by Gossot. Both techniques, VATS and TT, have been demonstrated as comparable to open surgery or classical posterolateral (PLT) thoracotomy in the systematic assessment of lymph nodes, and no differences have been found in the number of lymph nodes or lymph node stations [20–23].

Some surgeons have suggested that, as the thoracoscopic endoscopic instruments are straight, this may lead to reduced LND in narrow anatomical areas. The da Vinci Surgical System (DVSS; Intuitive Surgical Company, Sunnyvale, CA, USA) has some advantages, among them articulated forceps with seven degrees of freedom and a three-dimensional visual field. These innovative technologies may improve the precision and quality of LND [24].

Several large-scale retrospective studies have demonstrated that dissection of fewer lymph nodes may be associated with worse prognosis due to inaccurate staging, while a higher number of dissected lymph nodes is associated with more accurate lymph node staging and better long-term survival outcomes in surgically resected NSCLC [25,26].

Mediastinal lymph node dissection has been the subject of multiple studies, and to this day, both which technique to use and the extent to which the lymphadenectomy should be performed remain debatable. Currently, there are no clear definitions in the literature regarding the extent or type of lymph node resection that should be performed in each patient [27].

The therapeutic value of lymphadenectomy can be measured by observing local recurrence rates. Several studies have shown that complete mediastinal lymphadenectomy reduces postoperative intrathoracic recurrences and metastasis in mediastinal lymph nodes. This demonstrates that lymphadenectomy improves local disease control. It is also associated with a longer disease-free period and, therefore, a positive effect on survival [28–31].

Some authors have described performing a prepulmonary resection median sternotomy in order to perform an extensive bilateral lymphadenectomy and have compared it to radical lymphadenectomy via thoracotomy, noting longer operative times, greater blood loss, and more complications [32].

Other authors advocate for extended lymph node resection using a transcervical approach (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy, TEMPLA) as a staging method and a mediastinal approach. However, it is not clear whether TEMPLA improves patient selection and survival compared to complete lymphadenectomy (LND) [33–36].

Therefore, our service has followed the guidelines of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) for the staging and treatment of lung cancer [37,38].

As these results are widely accepted among thoracic surgeons, removal of as many mediastinal and hilar lymph nodes as possible is considered important in lung cancer surgery. Some studies have compared lymph node counts and rates of upstaging between RATS and other approaches (VATS and/or open thoracotomy) [11,39–41].

In this study, we retrospectively reviewed patients with early stage lung cancer who had undergone resection and mediastinal LND via TT or RATS and compared their perioperative outcomes and outcomes related to LND, including postoperative complications, dissected lymph node count, and lymph node upstaging. In all cases, the resection performed met the criteria for complete resection [42].

Analyzing this homogeneous group of patients, we did not find significant differences in the surgical outcomes between RATS and TT, including postoperative complications in relation to LND. We removed significantly more lymph nodes in the robotic group, in terms of total number of lymph nodes and also stations, and when we analyzed the

postoperative complications, there were no significant differences. Some authors describe fewer complications with RATS, along with resection of more lymph nodes, attributing this to an easier dissection of the bronchial arteries or the thoracic duct made feasible by the better maneuverability and the 3D visual field, as well as fewer injuries to nerves such as the recurrent laryngeal nerve [43].

Upstaging is a crucial aspect in the surgical treatment of NSCLC, and some authors have described lower rates of upstaging with minimally invasive techniques [15]. However, we have not found significant differences between the two groups, in line with what other authors have also reported, even when compared to thoracotomy [39,40].

These results are probably due to the advantages of the robotic system in terms of ergonomics and vision, but further comprehensive analysis is needed to verify these conclusions.

5. Limitation of the Study

The main limitation is that this was a retrospective study with patients from a single center, with a limited sample that may be insufficient to draw definitive conclusions.

There were four surgeons in the TT group and the same four in the RATS group. Although it could be suggested that better outcomes were the result of certain surgeons working on one technique or another, we must point out that both techniques were used by the same surgeons, who initially used the thoracoscopic technique then later transitioned to the robotic technique. There may have been learning-curve effects, but we must bear in mind that the cases studied were the first in each program. In our department, minimally invasive surgery was introduced with TT, and now RATS is the technique used in >50% of cases.

Lastly, the lymph nodes count bias is obvious, especially when compared with other series. While the removal of lymph nodes depends exclusively on the surgeon, the count depends on the pathologist. Only whole lymph nodes were counted, fragments were discarded, and the total number lymph nodes in the specimen were not counted. We judge that intragroup bias was cancelled out as the same three pathologists analyzed the samples from both groups, although there may be significant differences in number of lymph nodes if we compare the results of this study with other external groups.

6. Conclusions

In summary, our findings indicate that the robotic RATS approach may be more effective than a total thoracoscopic approach in terms of the number of dissected lymph nodes, without significant differences in complications between the two techniques. Following proper clinical staging according to internationally validated guidelines, no significant upstaging was recorded with RATS. However, the advantages of this technique lead us to believe that we can optimize diagnosis and, consequently, prognosis compared to other approaches if we extend the study period.

Author Contributions: A.U., R.R. and C.M. participated in the study design, data collection, database creation, specific treatment, and patient follow-up. C.M.-A. performed the statistical analysis. I.M., F.R., M.G., A.M., I.E., I.S. and C.D. participated in the specific treatment of the patients. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the institutional review board of the Bellvitge University Hospital (Reference: PR153/23, 19 May 2023).

Informed Consent Statement: The patients were informed of the registration of their data in the hospital database and gave generic oral and written consent to observational research participation.

Data Availability Statement: The pseudonymized data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to legal restrictions in Spain.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. D'Amico, T.; Niland, J.; Mamet, R.; Zornosa, C.; Dexter, E.; Onaitis, M. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.* **2011**, *92*, 226–232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Paul, S.; Altorki, N.K.; Sheng, S.; Lee, P.C.; Harpole, D.H.; Onaitis, M.W.; Stiles, B.M.; Port, J.L.; D'Amico, T.A. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: A propensity-matched analysis from the STS database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2010**, *139*, 366–378. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Izbicki, J.R.; Passlick, B.; Pantel, K.; Pichlmeier, U.; Hosch, S.B.; Karg, O.; Thetter, O. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: Results of a prospective randomized trial. *Ann. Surg.* **1998**, *227*, 138–144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Wu, N.; Yan, S.; Lv, C.; Feng, Y.; Wang, Y.; Zhang, L.; Yang, Y. Comparison of systematic mediastinal lymph node dissection versus systematic sampling for lung cancer staging and completeness of surgery. *J. Surg. Res.* **2011**, *171*, e169–e173. [[CrossRef](#)]
5. Sugi, K.; Nawata, K.; Fujita, N.; Ueda, K.; Tanaka, T.; Matsuoka, T.; Kaneda, Y.; Esato, K. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J. Surg.* **1998**, *22*, 290–294. [[CrossRef](#)]
6. Meng, D.; Zhou, Z.; Wang, Y.; Wang, L.; Lv, W.; Hu, J. Lymphadenectomy for clinical early-stage non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2016**, *50*, 597–604. [[CrossRef](#)]
7. Korasidis, S.; Menna, C.; Andreotti, C.; Maurizi, G.; D'Andrilli, A.; Ciccone, A.; Cassiano, F.; Rendina, E.; Ibrahim, M. Lymph node dissection after pulmonary resection for lung cancer: A mini review. *Ann. Transl. Med.* **2016**, *4*, 368. [[CrossRef](#)]
8. Darling, G.E.; Allen, M.S.; Decker, P.A.; Ballman, K.; Malthaner, R.A.; Inculet, R.I.; Jones, D.R.; McKenna, R.J.; Landreneau, R.J.; Rusch, V.W.; 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. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2011**, *141*, 662–670. [[CrossRef](#)]
9. Palade, E.; Passlick, B.; Osei-Agyemang, T.; Günter, J.; Wiesemann, S. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: Results of a prospective randomized trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2013**, *44*, 244–249. [[CrossRef](#)]
10. Zhang, W.; Wei, Y.; Jiang, H.; Xu, J.; Yu, D. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy lymph node dissection in clinical stage I lung cancer: A meta-analysis and system review. *Ann. Thorac. Surg.* **2016**, *101*, 2417–2424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Hennon, M.W.; De Graaff, L.H.; Groman, A.; Demmy, T.L.; Yendamuri, S. The association of nodal upstaging with surgical approach and its impact on long-term survival after resection of non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2020**, *57*, 888–895. [[CrossRef](#)]
12. Toker, A.; Ozyurtkan, M.O.; Demirhan, O.; Ayalp, K.; Kaba, E.; Uyumaz, E. Lymph node dissection in surgery for lung cancer: Comparison of open vs. video-assisted vs. robotic-assisted approaches. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2016**, *22*, 284–290. [[CrossRef](#)]
13. Toosi, K.; Velez-Cubian, F.O.; Glover, J.; Ng, E.P.; Moodie, C.C.; Garrett, J.R.; Fontaine, J.P.; Toloza, E.M. Upstaging and survival after robotic-assisted thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer. *Surgery* **2016**, *160*, 1211–1218. [[CrossRef](#)]
14. Velez-Cubian, F.O.; Rodriguez, K.L.; Thau, M.R.; Moodie, C.C.; Garrett, J.R.; Fontaine, J.P.; Toloza, E.M. Efficacy of lymph node dissection during robotic-assisted lobectomy for non-small cell lung cancer: Retrospective review of 159 consecutive cases. *J. Thorac. Dis.* **2016**, *8*, 2454–2463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Kneuert, P.J.; Cheufou, D.H.; D'Souza, D.M.; Mardanzai, K.; Abdel-Rasoul, M.; Theegarten, D.; Moffatt-Bruce, S.D.; Aigner, C.; Merritt, R.E. Propensity-score adjusted comparison of pathologic nodal upstaging by robotic, video-assisted thoracoscopic, and open lobectomy for non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2019**, *158*, 1457–1466. [[CrossRef](#)]
16. Gossot, D. Technical tricks to facilitate totally endoscopic major pulmonary resections. *Ann. Thorac. Surg.* **2008**, *86*, 323–326. [[CrossRef](#)]
17. Leong, T.L.; Loveland, P.M.; Gorelik, A.; Irving, L.; Steinfert, D.P. Preoperative Staging by EBUS in cN0/N1 Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* **2019**, *26*, 155–165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Katayama, H.; Kurokawa, Y.; Nakamura, K.; Ito, H.; Kanemitsu, Y.; Masuda, N.; Tsubosa, Y.; Satoh, T.; Yokomizo, A.; Fukuda, H.; et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg. Today* **2016**, *46*, 668–685. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Petersen, R.; Pham, D.; Burfeind, W.; Hanish, S.; Toloza, E.; Harpole, D.; D'Amico, T. Thoracoscopic Lobectomy Facilitates the Delivery of Chemotherapy after Resection for Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **2007**, *83*, 1245–1250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Denlinger, C.; Fernandez, F.; Meyers, B.; Pratt, W.; Zoole, J.; Patterson, G.; Krupnick, A.; Kreisel, D.; Crabtree, T. Lymph Node Evaluation in Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Versus Lobectomy by Thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.* **2010**, *89*, 1730–1736. [[CrossRef](#)]
21. Sagawa, M.; Sato, M.; Sakurada, A.; Matsumura, Y.; Chiaki, C.; Handa, M.; Kondo, T. A prospective trial systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: Can it be perfect? *Ann. Thorac. Surg.* **2002**, *73*, 900–904. [[CrossRef](#)]
22. Shigemura, N.; Akashi, A.; Funaki, S.; Nakagiri, T.; Inoue, M.; Sawabata, N.; Shiono, H.; Minami, M.; Takeuchi, Y.; Okumura, M.; et al. Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage 1A lung cancer: A multi-institutional study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2006**, *132*, 507–512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

23. Ramos, R.; Girard, P.; Masuet, C.; Validire, P.; Gossot, D. Mediastinal lymph node dissection in early-stage non-small cell lung cancer: Totally thoroscopic vs. thoracotomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2012**, *41*, 1342–1348. [[CrossRef](#)]
24. Cugat, P.; Aranda, F.P. Robotic hepato-pancreato-biliary surgery: A real opportunity with great prospects for the future. *Cirugía Española* **2023**. [[CrossRef](#)]
25. Samayoa, A.X.; Pezzi, T.A.; Pezzi, C.M.; Greer Gay, E.; Asai, M.; Kulkarni, N.; Carp, N.; Chun, S.G.; Putnam, J.B. Rationale for a minimum number of lymph nodes removed with nonsmall cell lung cancer resection: Correlating the number of nodes removed with survival in 98,970 patients. *Ann. Surg. Oncol.* **2016**, *23*, 1005–1011. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Liang, W.; He, J.; Shen, Y.; Shen, J.; He, Q.; Zhang, J.; Jiang, G.; Wang, Q.; Liu, L.; Gao, S.; et al. Impact of examined lymph node count on precise staging and long-term survival of resected non-small-cell lung cancer: A population study of the US SEER database and a Chinese Multi-Institutional Registry. *JCO* **2017**, *35*, 1162–1170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Catarino, P.A.; Goldstraw, P. The future in diagnosis and staging of lung cancer: Surgical techniques. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* **2006**, *73*, 717–732. [[CrossRef](#)]
28. Izbicki, J.R.; Passlick, B.; Karg, O.; Bloechle, C.; Pantel, K.; Knoefel, W.T.; Thetter, O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **1995**, *59*, 209–214. [[CrossRef](#)]
29. Wu, Y.L.; Huang, Z.F.; Wang, S.Y.; Yang, X.N.; Ou, W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **2002**, *36*, 1–6. [[CrossRef](#)]
30. Lardinois, D.; Suter, H.; Hakki, H.; Rousson, V.; Betticher, D.; Ris, H.B. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **2005**, *80*, 268–275. [[CrossRef](#)]
31. Doddoli, C.; Aragon, A.; Barlesi, F.; Chetaille, B.; Robitail, S.; Giudicelli, R.; Fuentes, P.; Thomas, P. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2005**, *27*, 680–685. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Hirata, T.; Koizumi, K.; Tanaka, S. Changes in hemodynamics in patients who underwent extended mediastinal lymphadenectomy through median sternotomy for primary lung cancer. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2003**, *51*, 178–185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Kuzdzał, J.; Warmus, J.; Grochowski, Z. Optimal mediastinal staging in non-small cell lung cancer: What is the role of TEMPLA and VAMLA? *Lung Cancer* **2014**, *86*, 1–4. [[CrossRef](#)]
34. Kuzdzał, J.; Zieliński, M.; Papla, B.; Szlubowski, A.; Hauer, Ł.; Nabiałek, T.; Sośnicki, W.; Pankowski, J. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy—The new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2005**, *27*, 384–390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Kuzdzał, J.; Zieliński, M.; Papla, B.; Urbanik, A.; Wojciechowski, W.; Narski, M.; Szlubowski, A.; Hauer, L. The transcervical extended mediastinal lymphadenectomy versus cervical mediastinoscopy in non-small cell lung cancer staging. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2007**, *31*, 88–94. [[CrossRef](#)]
36. Kuzdzał, J.; Szlubowski, A.; Grochowski, Z.; Czajkowski, W. Current evidence on transcervical mediastinal lymph nodes dissection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2011**, *40*, 1470–1473. [[CrossRef](#)]
37. Leyn, P.; Lardinois, D.; Van Schil, P.E.; Rami-Porta, R.; Passlick, B.; Zielinski, M.; Waller, D.A.; Lerut, T.; Weder, W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2007**, *32*, 1–8. [[CrossRef](#)]
38. Leyn, P.; Dooms, C.; Kuzdzał, J.; Lardinois, D.; Passlick, B.; Rami-Porta, R.; Turna, A.; Van Schil, P.; Venuta, F.; Waller, D.; et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2014**, *45*, 787–798. [[CrossRef](#)]
39. Zirafa, C.; Aprile, V.; Ricciardi, S.; Romano, G.; Davini, F.; Cavaliere, I.; Ali, G.; Fontanini, G.; Melfi, F. Nodal upstaging evaluation in NSCLC patients treated by robotic lobectomy. *Surg. Endosc.* **2019**, *33*, 153–158. [[CrossRef](#)]
40. Lee, B.E.; Shapiro, M.; Rutledge, J.R.; Korst, R.J. Nodal upstaging in robotic and video assisted thoracic surgery lobectomy for clinical n0 lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **2015**, *100*, 229–233. [[CrossRef](#)]
41. Tang, A.; Raja, S.; Bribriescio, A.; Raymond, D.; Sudarshan, M.; Murthy, S.C.; Ahmad, U. Robotic approach offers similar nodal upstaging to open lobectomy for clinical stage I NSCLC. *Ann. Thorac. Surg.* **2020**, *110*, 424–433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Rami-Porta, R.; Wittekind, C.; Goldstraw, P. Complete resection in lung cancer surgery: Proposed definition. *Lung Cancer* **2005**, *49*, 25–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Haruki, T.; Takagi, Y.; Kubouchi, Y.; Kidokoro, Y.; Nakanishi, A.; Nozaka, Y.; Oshima, Y.; Matsui, S.; Nakamura, H. Comparison between robot-assisted thoracoscopic surgery and video-assisted thoracoscopic surgery for mediastinal and hilar lymph node dissection in lung cancer surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2021**, *33*, 409–417. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Discusión

El cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) continúa siendo una de las neoplasias más prevalentes y mortales a nivel mundial. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, las tasas de supervivencia a cinco años permanecen bajas, lo que evidencia la complejidad de su abordaje. En estadios iniciales, la resección pulmonar radical junto con la linfadenectomía hilio-mediastínica se mantiene como el estándar terapéutico, al ofrecer los mejores resultados oncológicos y mayores tasas de supervivencia a largo plazo.

En este contexto, la cirugía robótica (RATS) ha emergido como una técnica segura y eficaz, con resultados oncológicos comparables a los obtenidos mediante otras aproximaciones mínimamente invasivas o la toracotomía. Sus ventajas técnicas, tales como la visión tridimensional, la supresión del temblor y la gran maniobrabilidad de los instrumentos, podrían repercutir positivamente en los resultados quirúrgicos y postoperatorios.

No obstante, persisten aspectos poco explorados que podrían optimizar su aplicación. Por una parte, factores preoperatorios intrínsecos al paciente, como el índice de masa corporal (IMC) y el estado inflamatorio, que pueden influir en la morbimortalidad postoperatoria. Por otra parte, la linfadenectomía mediastínica, un componente esencial para la estadificación y el control local del CPNCP, cuya efectividad merece ser evaluada con mayor detalle. Si bien existen estudios que comparan la RATS con otras técnicas mínimamente invasivas, la comparación directa con la toracoscopía pura (TT) ofrece una oportunidad valiosa para esclarecer las diferencias en la precisión de la disección linfática.

Los trabajos que componen esta tesis abordan dos líneas de investigación: en primer lugar, la evaluación del impacto del IMC y del estado inflamatorio en los resultados postoperatorios tras la resección pulmonar mediante RATS; en segundo lugar, el análisis de la linfadenectomía mediastínica al comparar la cirugía robótica con la toracoscopía pura. Esta aproximación integral busca no solo ampliar el conocimiento sobre la influencia de factores intrínsecos del paciente, sino también contribuir a mejorar la técnica quirúrgica. Con ello, se espera lograr una selección más adecuada de pacientes, la implementación de estrategias

perioperatorias personalizadas y una optimización de la propia RATS, con el fin último de mejorar el control oncológico y los resultados clínicos en el CPNCP.

En el primer estudio, se evaluó la influencia del IMC y el estado inflamatorio en los resultados postoperatorios de pacientes con CPNCP en estadios iniciales sometidos a resección pulmonar mediante RATS. Los datos obtenidos sugieren que, en el contexto de la cirugía robótica, el IMC no es un factor determinante para el aumento de complicaciones postoperatorias.

El sobrepeso y la obesidad han alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia global de la obesidad se ha triplicado desde 1975; en Europa, se estima que el 59% de los adultos tienen sobrepeso u obesidad (85). El IMC se ha consolidado como un factor de riesgo clave relacionado con una amplia gama de enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), como la diabetes tipo 2, que en 2021 estuvieron relacionadas con cerca del 90% de las muertes en la Región Europea (86,87).

En el contexto de la resección pulmonar, se estima que alrededor del 26% de los pacientes que se someten a este procedimiento son obesos (93), un porcentaje que se alinea con el 28% observado en nuestra población de estudio. Este dato resalta la relevancia del IMC como un factor clínico clave en la evaluación preoperatoria de pacientes sometidos a RATS.

El impacto del IMC en los resultados postoperatorios de la resección pulmonar ha sido un aspecto ampliamente estudiado, aunque sigue siendo un tema de debate debido a la diversidad de hallazgos, que van desde grupos que informan un alto riesgo de eventos postoperatorios adversos, así como dificultades técnicas y de tiempo quirúrgico prolongado, en pacientes con bajo y alto IMC, hasta grupos que describen no haber diferencias en los resultados de pacientes con sobrepeso u obesidad (99,112–118). Incluso se ha descrito el fenómeno conocido como 'la paradoja de la obesidad', según el cual el sobrepeso y la

obesidad leve podrían tener un efecto protector, tanto en los resultados postoperatorios inmediatos como en la supervivencia (96–98,119,120).

En lo que respecta a la cirugía robótica, la literatura disponible sobre el impacto del IMC es limitada y se enfoca principalmente en la cirugía abierta o la VATS.

En nuestro estudio, se evaluaron 107 pacientes con CPNCP en estadios iniciales sometidos a resección pulmonar mediante RATS. Tras la estratificación por IMC, no se identificaron diferencias significativas en parámetros intraoperatorios, como el tiempo quirúrgico o el sangrado, ni en variables postoperatorias, como la estancia hospitalaria, los días de drenaje o la incidencia de complicaciones.

Estos hallazgos coinciden con las pocas investigaciones previas que han evaluado el IMC en pacientes sometidos a RATS. En 2017, Montané et al. estudiaron a 280 pacientes que se sometieron a una lobectomía robótica. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de complicaciones intraoperatorias, tasas de conversión, resultados perioperatorios o complicaciones postoperatorias entre los grupos de peso normal, sobrepeso y obesidad, salvo un mayor riesgo de neumonía en pacientes con obesidad (121).

Más recientemente, en 2022, Chenghao Qu et al. evaluaron los resultados perioperatorios entre RATS y VATS en 849 pacientes con CPNCP, considerando diferentes rangos de IMC. No identificaron diferencias significativas en las tasas de complicaciones postoperatorias entre los pacientes con sobrepeso/obesidad y aquellos con IMC normal que se sometieron a RATS, lo cual es coherente con nuestros resultados. Además, al comparar ambas técnicas, encontraron que los pacientes con sobrepeso sometidos a RATS presentaron menos complicaciones perioperatorias en comparación con los tratados con VATS (122).

Nuestros resultados, junto con los ya expuestos, sugieren que la cirugía robótica podría proporcionar un ambiente quirúrgico en el cual la maniobrabilidad avanzada de los instrumentos, junto con la visión tridimensional y la estabilidad del sistema, podrían mitigar

los desafíos y las comorbilidades que el IMC elevado históricamente ha supuesto. Esto coincide con el estudio de Casiraghi et al., que evaluó pacientes obesos sometidos a resección pulmonar mediante cirugía robótica y abierta, reportando ventajas a favor de RATS en términos de menores complicaciones postoperatorias y mejores resultados perioperatorios en comparación con la cirugía abierta (123).

Dado que más del 50% de las resecciones pulmonares mínimamente invasivas se realizan actualmente mediante RATS (29), estos hallazgos tienen implicaciones clínicas significativas. La aparente capacidad de la cirugía robótica para ofrecer resultados consistentes, independientemente del IMC del paciente, sugiere que es una opción adecuada incluso para aquellos con IMC elevado, permitiendo realizar procedimientos complejos de forma eficaz sin que el peso del paciente sea un obstáculo significativo.

Esto subraya la importancia de seguir investigando en este ámbito para determinar si el IMC tiene alguna influencia a largo plazo en los resultados de la cirugía robótica y si es posible ajustar los criterios de selección para pacientes con sobrepeso u obesidad.

Además del IMC, el estado inflamatorio es un factor preoperatorio de interés en el perfil de pacientes con CPNCP sometidos a resección pulmonar. En nuestra muestra, la NLR preoperatoria mostró una asociación con la incidencia de complicaciones en el análisis univariante; sin embargo, esta relación no se mantuvo tras el análisis multivariante.

La relación de la inflamación y la carcinogénesis es una premisa ampliamente aceptada desde hace décadas. En múltiples estudios se ha descrito el papel de la inflamación en la etiopatogenia de múltiples tipos de cáncer incluido el pulmonar (101–103,107,124,125).

Existen múltiples parámetros para determinar el estado inflamatorio en pacientes con cáncer. Entre los más utilizados en la evaluación preoperatoria, debido a su facilidad de obtención, se encuentran los valores absolutos de neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas, a partir

de los cuales se derivan índices como la Relación Neutrófilos/Linfocitos (NLR), Relación Plaquetas/Linfocitos (PLR) y la Relación Linfocitos/Monocitos (LMR).

Numerosos estudios han investigado la relación de los índices inflamatorios con el pronóstico en pacientes con neoplasia pulmonar. De estos, el NLR es el marcador más ampliamente descrito y ha mostrado una asociación consistente con una menor supervivencia global y un tiempo libre de enfermedad reducido. Aunque en menor medida, también se ha reportado que el PLR y el LMR pueden tener valor pronóstico en ciertos casos, consolidándose así como posibles marcadores para la evaluación de estos pacientes (108–111,126–133).

Si bien estos índices se han consolidado como factores pronósticos en el cáncer de pulmón, su análisis como predictores de complicaciones postoperatorias es un área de investigación menos desarrollada. Gran parte de la evidencia proviene de otras especialidades quirúrgicas, donde índices elevados como el NLR o PLR se han asociado con un aumento en las complicaciones y peores resultados clínicos (134–142). Estos hallazgos subrayan la necesidad de una nueva línea de investigación sobre su papel en el ámbito de la cirugía torácica oncológica.

En nuestra muestra se reportó una tasa de complicaciones cercana al 40%. La complicación más relevante fue la fuga aérea persistente (31%), seguida de infección pleuro/pulmonar (4%), hemotórax (3%) y fibrilación auricular (2%).

En el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), el NLR fue el único índice con suficiente sensibilidad y especificidad para predecir complicaciones. En el análisis univariante, una $NLR \geq 1,84$ se asoció significativamente con un mayor número de complicaciones postoperatorias; sin embargo, esta relación no se mantuvo en el análisis multivariante.

En consonancia con nuestros hallazgos, el estudio de Lan et al. (2016), que incluye una muestra de 174 pacientes con cáncer de pulmón sometidos a toracotomía, reportó una

asociación entre el NLR y el PLR con la incidencia de complicaciones postoperatorias (143). Sin embargo, mientras Lan et al. reportaron una asociación significativa con complicaciones pulmonares como atelectasia y neumonía, no observaron una relación con la fuga aérea persistente, una de las complicaciones más frecuentes en nuestra cohorte. Por otra parte, sus resultados no incluyeron un análisis multivariante, lo cual puede limitar la robustez de sus conclusiones en cuanto al control de factores de confusión.

En la misma línea, el estudio de Wang et al. (2020) investigó los cambios en los índices inflamatorios perioperatorios en pacientes con CPNCP sometidos a resección pulmonar mediante VATS. En este análisis de 509 pacientes, identificaron que un aumento en el Δ NLR y el Δ PLR entre el preoperatorio y el postoperatorio se asociaba de forma significativa con complicaciones pulmonares, como neumonía y embolismo pulmonar (144). En contraste con nuestros resultados, estos índices preoperatorios aislados no mostraron relación significativa con las complicaciones postoperatorias.

Por último, el estudio de Ginesu et al. (2022) también exploró la relación de varios índices inflamatorios y las complicaciones postoperatorias en 249 pacientes sometidos a toracotomía o VATS, evaluando estos marcadores antes de la cirugía y en los días uno y cuatro del postoperatorio. Identificaron una asociación significativa entre el NLR y el LMR del cuarto día postoperatorio y el desarrollo de complicaciones en el grupo total y en el grupo de toracotomía, respectivamente (145). Aunque los índices preoperatorios en su estudio no mostraron asociaciones claras, los valores postoperatorios en el cuarto día sí se relacionaron con un aumento en complicaciones. Esto resalta enfoques diferentes en el análisis temporal de los índices inflamatorios.

En síntesis, aunque los tres estudios analizados exploran la relación entre el estado inflamatorio y las complicaciones postoperatorias, diferencias en las características poblacionales, los enfoques temporales de medición (preoperatorios, postoperatorios o perioperatorios), la variabilidad en la definición y clasificación de las complicaciones, y la

ausencia de análisis multivariante en algunos casos limitan la posibilidad de extraer conclusiones definitivas. Finalmente, la técnica quirúrgica es un factor crucial que varía entre estudios, con enfoques que incluyen toracotomía, VATS y en nuestro caso, RATS, lo cual limita aún más la posibilidad de establecer conclusiones comparativas sólidas.

El vínculo entre el estado inflamatorio y las complicaciones postoperatorias en pacientes con CPNCP sigue siendo incierto debido a la limitada evidencia disponible. Nuestro estudio, pionero en explorar esta relación en pacientes sometidos a cirugía robótica, enfrenta el desafío adicional de formular conclusiones definitivas ante las limitaciones y variabilidad de los hallazgos en la literatura existente. Estas discrepancias sugieren que la técnica quirúrgica podría no ser un factor neutral, planteando la hipótesis de que abordajes mínimamente invasivos, como la robótica, podrían mitigar el impacto negativo de estos índices en pacientes con cáncer de pulmón sometidos a resección pulmonar.

Por tanto, estudios adicionales son necesarios para esclarecer esta interacción y determinar si la técnica quirúrgica empleada puede modificar el impacto del estado inflamatorio en los resultados postoperatorios.

Tras analizar los factores preoperatorios intrínsecos al paciente, como el IMC y el estado inflamatorio, y su influencia en los resultados postoperatorios de la resección pulmonar mediante RATS, la siguiente sección aborda la evaluación de la linfadenectomía mediastínica.

Nuestro estudio constituye la primera comparación en la literatura entre la cirugía torácica asistida por robot y la toracoscopia pura en la linfadenectomía mediastínica para el CPNCP. A diferencia de la mayoría de los estudios sobre linfadenectomía en cirugía mínimamente invasiva, que comparan RATS con variantes de VATS (uniportal o multiportal), nuestra investigación evalúa la toracoscopia pura, una técnica que se caracteriza por la ausencia de una incisión de asistencia y se realiza exclusivamente a través de 3 o 4 puertos toracoscópicos, tal como fue descrita por D. Gossot (146–148).

A pesar de su implementación menos extendida en comparación con VATS, la toracoscopia pura continúa siendo un abordaje de elección y un motivo de estudio en distintos centros, incluido el nuestro (149–153). Su evaluación resulta relevante como alternativa mínimamente invasiva que ha mostrado no ser inferior a VATS ni a la toracotomía en cuanto a la efectividad de la linfadenectomía y la resección pulmonar (154–156). Este contexto destaca la importancia de nuestro estudio, al ofrecer una comparación directa entre RATS y TT y aportar datos sobre la rentabilidad y precisión de ambas técnicas en la disección linfática mediastínica en el CPNCP.

El análisis incluyó un total de 246 pacientes con CPNCP en estadios iniciales. De ellos, 85 fueron sometidos a resección pulmonar con TT y 161 mediante RATS, realizándose en todos los casos una linfadenectomía sistemática. Se observó que la linfadenectomía realizada mediante RATS es significativamente más eficaz en términos de número total de ganglios y estaciones ganglionares disecadas, en comparación con TT.

Este hallazgo respalda que la cirugía robótica facilita una mayor precisión en la disección linfática, lo que se refleja en el número de ganglios y estaciones linfáticas disecadas. Estos resultados son coherentes con estudios previos que han demostrado la superioridad de RATS frente a VATS en la rentabilidad de la linfadenectomía (60,122,157–161), atribuida a factores como la visión tridimensional, la avanzada maniobrabilidad de los instrumentos y la optimización ergonómica de la plataforma robótica, lo que contribuye a una disección más meticulosa y exhaustiva en áreas complejas del mediastino.

En cuanto a la incidencia de complicaciones postoperatorias, nuestros datos no muestran diferencias significativas entre ambas técnicas, indicando que la mayor precisión de la RATS en la linfadenectomía no compromete la seguridad del paciente en el período postoperatorio inmediato. Esto coincide con estudios recientes que subrayan la seguridad de la RATS en comparación con otros enfoques mínimamente invasivos (38,122,157).

La linfadenectomía mediastínica es un componente fundamental en la resección del cáncer de pulmón, ya que desempeña un papel crítico en la estadificación precisa y el pronóstico de la enfermedad. Varios estudios han subrayado la importancia de realizar una disección ganglionar exhaustiva por su relación con un mayor tiempo libre de enfermedad y supervivencia global, en los paciente con CPNCP (47,50,162,163).

Nuestros hallazgos muestran que RATS facilita una linfadenectomía más completa en comparación con la TT, reflejado en el mayor número de ganglios y estaciones linfáticas disecadas. Sin embargo, en términos de upstaging ganglionar, no encontramos diferencias significativas entre ambas técnicas en nuestra cohorte. Este resultado concuerda con lo reportado por otros autores al comparar técnicas mínimamente invasivas como RATS y VATS, e incluso en estudios que las contrastan con la toracotomía (62,164–167).

En síntesis, esta tesis explora dos áreas clave en el tratamiento quirúrgico del CPNCP mediante cirugía robótica: el impacto de factores preoperatorios, como el IMC y el estado inflamatorio, en los resultados postoperatorios, y la eficacia de la linfadenectomía mediastínica comparada con la toracoscopia pura. Los resultados de este trabajo buscan contribuir a una mejor selección de candidatos y a la optimización de los resultados clínicos, apoyando el potencial de la cirugía robótica como una herramienta de vanguardia en la cirugía torácica oncológica.

En relación con los hallazgos del primer estudio, nuestros resultados sugieren que la RATS representa una opción eficaz y segura para pacientes con obesidad, una población cada vez más prevalente en nuestra especialidad. Además, al ser el primer estudio en evaluar la relación del estado inflamatorio con los resultados postoperatorios en pacientes sometidos a resección pulmonar robótica, este trabajo abre nuevas líneas de investigación sobre cómo estos factores pueden guiar la selección de candidatos para RATS. Asimismo, sugiere la posibilidad de que esta tecnología pueda mitigar el impacto negativo del estado inflamatorio en las complicaciones postoperatorias.

El segundo estudio ofrece una comparación pionera entre la RATS y la toracoscopia pura en la linfadenectomía mediastínica, destacando una mayor precisión y eficacia de la cirugía robótica en términos de ganglios y estaciones disecadas, sin un incremento en las complicaciones postoperatorias. Aunque no se identificaron diferencias en el upstaging ganglionar, estos hallazgos refuerzan la necesidad de estudios adicionales con cohortes más amplias y seguimientos prolongados, para determinar si la superioridad técnica de RATS se traduce en beneficios clínicos concretos para los pacientes con CPNCP en términos de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad.

Limitaciones

Pese a las contribuciones de esta tesis, los estudios presentan limitaciones inherentes que deben tenerse en cuenta. El diseño observacional y, en uno de los análisis, su carácter retrospectivo, dificultan la generalización de los resultados. Aunque el tamaño muestral fue adecuado para generar hipótesis y fomentar nuevas líneas de investigación, podría no ser suficiente para obtener conclusiones definitivas, especialmente en lo referente al impacto del estado inflamatorio.

El recuento de ganglios linfáticos está condicionado tanto por la habilidad del cirujano como por el criterio del patólogo. Aunque los mismos patólogos analizaron las muestras en ambos grupos, no pueden descartarse posibles variaciones interinstitucionales. Asimismo, la transición de los cirujanos de TT a RATS pudo introducir un sesgo relacionado con la curva de aprendizaje, a pesar de que los casos evaluados corresponden a etapas iniciales en ambos programas.

Finalmente, la falta de aleatorización, el enfoque unicéntrico y la ausencia de un seguimiento prolongado subrayan la necesidad de realizar estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados que permitan reforzar las conclusiones y ampliar las evidencias preliminares aquí presentadas.

Conclusiones

1. En pacientes con carcinoma de pulmón no célula pequeña sometidos a resección pulmonar mediante cirugía asistida por robot, un índice de masa corporal elevado no se asocia con un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias ni afecta de forma significativa el sangrado intraoperatorio, el tiempo quirúrgico, los días de drenaje o la estancia hospitalaria.
2. Las ventajas técnicas de la cirugía asistida por robot, como la maniobrabilidad avanzada y la visión tridimensional, podrían atenuar las dificultades asociadas a un índice de masa corporal elevado, contribuyendo a optimizar los resultados quirúrgicos en esta población.
3. La relación neutrófilos/linfocitos preoperatoria elevada podría ser un marcador relevante para predecir complicaciones postoperatorias en pacientes con carcinoma de pulmón no célula pequeña sometidos a resección pulmonar mediante cirugía asistida por robot.
4. La linfadenectomía mediastínica realizada mediante cirugía asistida por robot es más eficaz, permitiendo la disección de un mayor número de ganglios y estaciones ganglionares en comparación con la toracoscopia pura, sin asociarse con un incremento en las complicaciones postoperatorias.
5. No se identificaron diferencias significativas en el upstaging ganglionar entre la linfadenectomía mediastínica realizada mediante cirugía asistida por robot y la toracoscopia pura.
6. La cirugía torácica asistida por robot es una técnica quirúrgica segura y eficaz para la resección pulmonar en pacientes con carcinoma de pulmón no célula pequeña, con una creciente implementación y evolución en los últimos años.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. European Cancer Information System [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
3. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug 1;94(8):1623–40.
4. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur J Cancer.* 2012 Jun 1;48(9):1299–311.
5. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1023–75.
6. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Nov 1;21(11):1413–22.
7. de Koning Harry J., van der Aalst Carlijn M., de Jong Pim A., Scholten Ernst T., Nackaerts Kristiaan, Heuvelmans Marjolein A., et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):503–13.
8. 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. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep 1;10(9):1243–60.
9. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and

Heart. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep 1;10(9):1240–2.

10. Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, Mogushi K, Saito T, Hara K, et al. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. *BMC Cancer.* 2016 Sep 29;16(1):760.

11. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol.* 2012 Jan 1;25:S18–30.

12. Chan BA, Coward JIG. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013 Oct;5(Suppl 5):S565–78.

13. Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, Bolejack V, Crowley J, Shemanski L, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Methodology and Validation Used in the Development of Proposals for Revision of the Stage Classification of NSCLC in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Sep 1;11(9):1433–46.

14. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières 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. *J Thorac Oncol.* 2017 Jul 1;12(7):1109–21.

15. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28:iv1–21.

16. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021 Dec 1;32(12):1637–42.

17. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024 Jul 1;19(7):1007–27.

18. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):243–53.
19. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 4;160(5):330–8.
20. Walter JE, Heuvelmans MA, Jong PA de, Vliegenthart R, Ooijen PMA van, Peters RB, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul 1;17(7):907–16.
21. Proyecto Cassandra. Cribado del cáncer de pulmón y otras enfermedades respiratorias [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <http://www.proyectocassandra.com/>
22. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015 Feb 1;87(2):193–200.
23. Kastelijns EA, El Sharouni SY, Hofman FN, Van Putte BP, Monninkhof EM, Van Vulpen M, et al. Clinical Outcomes in Early-stage NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgical Resection. *Anticancer Res*. 2015 Oct;35(10):5607–14.
24. Green A, Hauge J, Iachina M, Jakobsen E. The mortality after surgery in primary lung cancer: results from the Danish Lung Cancer Registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Feb 1;49(2):589–94.
25. Batihan G, Ceylan KC, Usluer O, Kaya ŞÖ. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs Thoracotomy for Non-Small Cell Lung Cancer Greater Than 5 cm: Is VATS a feasible approach for large tumors? *J Cardiothorac Surg*. 2020 Sep 18;15(1):261.
26. Situ D, Long H, Tan Q, Luo Q, Wang Z, Jiang G, et al. OA13.02 Video-Assisted Thoracoscopic Surgery vs. Thoracotomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Survival Outcome of a Randomized Trial. *J Thorac Oncol*. 2019 Oct 1;14(10):S240.
27. Triviño A, Congregado M, Loscertales J, Jiménez-Merchán R, Pinos-Vélez N, Cózar

F, et al. Experience and Development of the Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy Technique: Comparative Study With Conventional Surgery in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Arch Bronconeumol*. 2014 Feb 1;50(2):57–61.

28. Lim E, Batchelor TJP, Dunning J, Shackcloth M, Anikin V, Naidu B, et al. Video-Assisted Thoracoscopic or Open Lobectomy in Early-Stage Lung Cancer. *NEJM Evid*. 2022 Feb 22;1(3):EVIDoa2100016.

29. Servais EL, Blasberg JD, Brown LM, Towe CW, Seder CW, Onaitis MW, et al. The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research. *Ann Thorac Surg*. 2023 Jan 1;115(1):43–9.

30. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2019 Jan 1;55(1):91–115.

31. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995 Sep;60(3):615–22; discussion 622-623.

32. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022 Apr 23;399(10335):1607–17.

33. Altorki Nasser, Wang Xiaofei, Kozono David, Watt Colleen, Landrenau Rodney, Wigle Dennis, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Feb 8;388(6):489–98.

34. Farré N, Belda-Sanchis J, Guarino M, Tilea L, Cordero JVR, Martínez-Téllez E. The current role of surgery and SBRT in early stage of small cell lung cancer. *J Clin Transl Res*. 2021 Feb 17;7(1):34–48.

35. Forde Patrick M., Spicer Jonathan, Lu Shun, Provencio Mariano, Mitsudomi Tetsuya, Awad Mark M., et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 25;386(21):1973–85.
36. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1344–57.
37. Wu Yi-Long, Tsuboi Masahiro, He Jie, John Thomas, Grohe Christian, Majem Margarita, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 28;383(18):1711–23.
38. Aprile V, Ceccarelli I, Korasidis S, Mastromarino MG, Bacchin D, Sicolo E, et al. A narrative review on lymphadenectomy: from open to minimally invasive surgery. *Video-Assisted Thoracic Surgery*, 2021; doi:10.21037/vats-21-33
39. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer Amst Neth*. 2005 Jul;49(1):25–33.
40. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer☆. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov 1;30(5):787–92.
41. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Sep 1;16(Supplement_1):S17–24.
42. Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N, et al. Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: The significance of primary tumor location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Oct 1;122(4):803–8.
43. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the

randomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial. *Chest*. 2011 May;139(5):1124–9.

44. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 May 1;4(5):568–77.

45. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2023 Apr;21(4):340–50.

46. Manfredini B, Zirafa CC, Filosso PL, Stefani A, Romano G, Davini F, et al. The Role of Lymphadenectomy in Early-Stage NSCLC. *Cancers*. 2023 Jul 23;15(14):3735.

47. Samayoa AX, Pezzi TA, Pezzi CM, Greer Gay E, Asai M, Kulkarni N, et al. Rationale for a Minimum Number of Lymph Nodes Removed with Non-Small Cell Lung Cancer Resection: Correlating the Number of Nodes Removed with Survival in 98,970 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec 1;23(5):1005–11.

48. Dong S, Du J, Li W, Zhang S, Zhong X, Zhang L. Systematic mediastinal lymphadenectomy or mediastinal lymph node sampling in patients with pathological stage I NSCLC: a meta-analysis. *World J Surg*. 2015 Feb;39(2):410–6.

49. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(10):e109979.

50. Meng D, Zhou Z, Wang Y, Wang L, Lv W, Hu J. Lymphadenectomy for clinical early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016 Oct;50(4):597–604.

51. 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. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2017 Jun 1;51(6):1149–56.

52. Luo J, Yang S, Dong S. Selective Mediastinal Lymphadenectomy or Complete Mediastinal Lymphadenectomy for Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021 Dec;38(12):5671–83.

53. Rami-Porta R. Editorial Comment: Leave no lymph nodes behind! *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Jul 1;44(1):e64–5.

54. Sagawa M, Sato M, Sakurada A, Matsumura Y, Endo C, Handa M, et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg.* 2002 Mar;73(3):900–4.

55. D'Amico TA, Niland J, Mamet R, Zornosa C, Dexter EU, Onaitis MW. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jul;92(1):226–31; discussion 231-232.

56. Palade E, Passlick B, Osei-Agyemang T, Günter J, Wiesemann S. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for Stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2013 Aug;44(2):244–9; discussion 249.

57. Licht PB, Jørgensen OD, Ladegaard L, Jakobsen E. A national study of nodal upstaging after thoracoscopic versus open lobectomy for clinical stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013 Sep;96(3):943–9; discussion 949-950.

58. Zhang J, Wu Y, Li H, Shen Q, Yu C, Chai Y. Retrospective study on video-assisted vs. open mediastinal lymphadenectomy for non-small cell lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis.* 2018 Mar;10(3):1884–90.

59. Bao F, Zhang C, Yang Y, He Z, Wang L, Hu J. Comparison of robotic and video-assisted thoracic surgery for lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis.* 2016 Jul;8(7):1798–803.

60. Toker A, Özyurtkan MO, Demirhan Ö, Ayalp K, Kaba E, Uyumaz E. Lymph Node

Dissection in Surgery for Lung Cancer: Comparison of Open vs. Video-Assisted vs. Robotic-Assisted Approaches. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2016 Oct 20;22(5):284–90.

61. Cerfolio RJ, Ghanim AF, Dylewski M, Veronesi G, Spaggiari L, Park BJ. The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Feb;155(2):778–86.

62. Tang A, Raja S, Bribriescio AC, Raymond DP, Sudarshan M, Murthy SC, et al. Robotic Approach Offers Similar Nodal Upstaging to Open Lobectomy for Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2020 Aug;110(2):424–33.

63. Lane T. A short history of robotic surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018 May;100(6 sup):5–7.

64. Shah J, Vyas A, Vyas D. The History of Robotics in Surgical Specialties. *Am J Robot Surg*. 2014 Jun 1;1(1):12–20.

65. Lazar JF, Hwalek AE. A Review of Robotic Thoracic Surgery Adoption and Future Innovations. *Thorac Surg Clin*. 2023 Feb;33(1):1–10.

66. Reddy K, Gharde P, Tayade H, Patil M, Reddy LS, Surya D. Advancements in Robotic Surgery: A Comprehensive Overview of Current Utilizations and Upcoming Frontiers. *Cureus*. 15(12):e50415.

67. Morrell ALG, Morrell-Junior AC, Morrell AG, Mendes JMF, Tustumi F, DE-Oliveira-E-Silva LG, et al. The history of robotic surgery and its evolution: when illusion becomes reality. *Rev Col Bras Cir*. 2021 Jan 13;48:e20202798. doi: 10.1590/0100-6991e-20202798.

68. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Initial experience with video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 1993 Dec;56(6):1248–52.

69. Jawitz OK, Wang Z, Boffa DJ, Detterbeck FC, Blasberg JD, Kim AW. The differential impact of preoperative comorbidity on perioperative outcomes following thoracoscopic and open lobectomies. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-*

Thorac Surg. 2017 Jan;51(1):169–74.

70. Mathisen DJ. Re: Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016 Feb;49(2):609–10.

71. Ghaly G, Kamel M, Nasar A, Paul S, Lee PC, Port JL, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Is a Safe and Effective Alternative to Thoracotomy for Anatomical Segmentectomy in Patients With Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016 Feb;101(2):465–72; discussion 472.

72. Tsubokawa N, Harada H, Takenaka C, Misumi K, Yamashita Y. Comparison of Postoperative Pain after Different Thoracic Surgery Approaches as Measured by Electrical Stimulation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Sep;63(6):519–25.

73. Nwogu CE, D’Cunha J, Pang H, Gu L, Wang X, Richards WG, et al. VATS lobectomy has better perioperative outcomes than open lobectomy: CALGB 31001, an ancillary analysis of CALGB 140202 (Alliance). *Ann Thorac Surg*. 2015 Feb;99(2):399–405.

74. Nachira D, Meacci E, Porziella V, Vita ML, Congedo MT, Chiappetta M, et al. Learning curve of uniportal video-assisted lobectomy: analysis of 15-month experience in a single center. *J Thorac Dis*. 2018 Nov;10(Suppl 31):S3662–9.

75. Ma J, Li X, Zhao S, Wang J, Zhang W, Sun G. Robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for lung lobectomy or segmentectomy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 May 3;21:498.

76. Melfi FMA, Menconi GF, Mariani AM, Angeletti CA. Early experience with robotic technology for thoracoscopic surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2002 May;21(5):864–8.

77. Yoshino I, Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, Tomiyasu M, Suemitsu R, et al. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system. *J*

Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Oct 1;122(4):783–5.

78. Cerfolio RJ, Bryant AS, Skylizard L, Minnich DJ. Initial consecutive experience of completely portal robotic pulmonary resection with 4 arms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Oct 1;142(4):740–6.

79. Pardolesi A, Park B, Petrella F, Borri A, Gasparri R, Veronesi G. Robotic Anatomic Segmentectomy of the Lung: Technical Aspects and Initial Results. *Ann Thorac Surg.* 2012 Sep 1;94(3):929–34.

80. Gharagozloo F, Meyer M, Tempesta BJ, Margolis M, Strother ET, Tummala S. Robotic en bloc first-rib resection for Paget-Schroetter disease, a form of thoracic outlet syndrome: technique and initial results. *Innov Phila Pa.* 2012;7(1):39–44.

81. Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Manolache V, Gallego-Poveda J, Garcia A, Paradela M, et al. Uniportal fully robotic-assisted major pulmonary resections. *Ann Cardiothorac Surg.* 2023 Jan 31;12(1):52–61.

82. Ureña A, Déniz C, Muñoz A, Macía I, Rivas F, Ramos R. Uniportal robotic-assisted thoracoscopic surgery: resection of the first rib. *Ann Cardiothorac Surg.* 2023 Jan 31;12(1):62–3.

83. Huang S, Huang X, Huang Z, Luo R, Liang W. Comparison of robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Front Oncol.* 2023 Oct 30;13:1271709.

84. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2020 Aug 4;192(31):E875–91.

85. WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738>

86. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>

87. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27.
88. Causes of death statistics by age group [Internet]. [cited 2024 Jun 20]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Causes_of_death_statistics_by_age_group
89. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1162–9.
90. Duan P, Hu C, Quan C, Yi X, Zhou W, Yuan M, et al. Body mass index and risk of lung cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Nov 19;5:16938.
91. Win T, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. The incidence and impact of low body mass index on patients with operable lung cancer. *Clin Nutr*. 2007 Aug 1;26(4):440–3.
92. Jagoe RT, Goodship THJ, Gibson GJ. Nutritional status of patients undergoing lung cancer operations. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar 1;71(3):929–35.
93. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: The surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Feb 1;135(2):247–54.
94. Multicentre prospective cohort study of body mass index and postoperative complications following gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2016 Jun 20;103(9):1157–72.
95. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, Dorje P. Postoperative Complications in Obese and Nonobese Patients. *World J Surg*. 2007 Mar 1;31(3):556–60.
96. Thomas PA, Berbis J, Falcoz PE, Le Pimpec-Barthes F, Bernard A, Jougon J, et al. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Apr 1;45(4):652–9.
97. Li S, Wang Z, Huang J, Fan J, Du H, Liu L, et al. Systematic review of prognostic roles of body mass index for patients undergoing lung cancer surgery: does the ‘obesity paradox’ really exist? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 May 1;51(5):817–28.

98. Tulinsky L, Mitták M, Tomášková H, Ostruszka P, Penka I, Ihnát P. Obesity paradox in patients undergoing lung lobectomy – myth or reality? *BMC Surg.* 2018 Aug 17;18(1):61.
99. Ramos R, Nadal E, Peiró I, Masuet-Aumatell C, Macia I, Rivas F, et al. Preoperative nutritional status assessment predicts postoperative outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Sep 1;44(9):1419–24.
100. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell.* 2005 Mar 1;7(3):211–7.
101. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008 Jul 24;454(7203):436–44.
102. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):883–99.
103. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Apr;13(4):233–45.
104. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hildesheim A, Engels EA, Kemp TJ, Park JH, et al. Circulating Inflammation Markers and Prospective Risk for Lung Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013 Dec 18;105(24):1871–80.
105. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The Economic Burden of COPD. *CHEST.* 2000 Feb 1;117(2):5S-9S.
106. Noy R, Pollard JW. Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy. *Immunity.* 2014 Jul 17;41(1):49–61.
107. O’Callaghan DS, O’Donnell D, O’Connell F, O’Byrne KJ. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2010 Dec 1;5(12):2024–36.
108. Deng M, Ma X, Liang X, Zhu C, Wang M. Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer? *Oncotarget.* 2017 Mar 24;8(23):37200–7.
109. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, et al. Prognostic value of the neutrophil

to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics*. 2015 Jul;70(7):524–30.

110. Łochowski M, Łochowska B, Zawadzka I, Cieślik-Wolski B, Kozik D, Kozak J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratio ratios in patients operated on due to non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019 Aug;11(8):3377–84.

111. Ramos R, Macía I, Navarro-Martin A, Déniz C, Rivas F, Ureña A, et al. Prognostic value of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio for survival after lung cancer surgery. *BMC Pulm Med*. 2021 Mar 2;21(1):75.

112. Dhakal B, Eastwood D, Sukumaran S, Hassler G, Tisol W, Gasparri M, et al. Morbidities of lung cancer surgery in obese patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Aug 1;146(2):379–84.

113. Mungo B, Zogg CK, Hooker CM, Yang SC, Battafarano RJ, Brock MV, et al. Does obesity affect the outcomes of pulmonary resections for lung cancer? A National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Surgery*. 2015 Apr 1;157(4):792–800.

114. Ferguson MK, Im HK, Watson S, Johnson E, Wigfield CH, Vigneswaran WT. Association of body mass index and outcomes after major lung resection. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2014 Apr;45(4):e94–9.

115. Williams T, Gulack BC, Kim S, Fernandez FG, Ferguson MK. Operative Risk for Major Lung Resection Increases at Extremes of Body Mass Index. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jan 1;103(1):296–302.

116. Smith PW, Wang H, Gazoni LM, Shen KR, Daniel TM, Jones DR. Obesity Does Not Increase Complications After Anatomic Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007 Oct 1;84(4):1098–106.

117. Petrella F, Radice D, Borri A, Galetta D, Gasparri R, Solli P, et al. The impact of preoperative body mass index on respiratory complications after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. Results from a series of 154 consecutive standard pneumonectomies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 May 1;39(5):738–44.

118. St. Julien JB, Aldrich MC, Sheng S, Deppen SA, Burfeind WR, Putnam JB, et al. Obesity Increases Operating Room Time for Lobectomy in The Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg.* 2012 Dec 1;94(6):1841–7.
119. Sepesi B, Gold KA, Correa AM, Heymach JV, Vaporciyan AA, Roszik J, et al. The Influence of Body Mass Index on Overall Survival Following Surgical Resection of Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017 Aug 1;12(8):1280–7.
120. Stone E, Slatore CG. The Obesity Paradox—What Does It Mean for Lung Cancer Surgery? *J Thorac Oncol.* 2017 Aug 1;12(8):1174–6.
121. Montané B, Toosi K, Velez-Cubian FO, Echavarría MF, Thau MR, Patel RA, et al. Effect of Obesity on Perioperative Outcomes After Robotic-Assisted Pulmonary Lobectomy: Retrospective Study of 287 Patients. *Surg Innov.* 2017 Apr 1;24(2):122–32.
122. Qu C, Li R, Ma Z, Han J, Yue W, Aigner C, et al. Comparison of the perioperative outcomes between robotic-assisted thoracic surgery and video-assisted thoracic surgery in non-small cell lung cancer patients with different body mass index ranges. *Transl Lung Cancer Res.* 2022 Jun;11(6):1108–18.
123. Casiraghi M, Sedda G, Diotti C, Mariolo AV, Galetta D, Tessitore A, et al. Postoperative outcomes of robotic-assisted lobectomy in obese patients with non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Mar 1;30(3):359–65.
124. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002 Dec 19;420(6917):860.
125. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms and Consequences. *Immunity.* 2019 Jul 16;51(1):27.
126. Liu J, Li S, Zhang S, Liu Y, Ma L, Zhu J, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal.* 2019 Jul 8;33(8):e22964.
127. Derman BA, Macklis JN, Azeem MS, Sayidine S, Basu S, Batus M, et al.

Relationships between longitudinal neutrophil to lymphocyte ratios, body weight changes, and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2017 Feb 16;17:141.

128. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun 1;106(6):dju124.

129. Zhang J, Huang SH, Li H, Li Y, Chen XL, Zhang WQ, et al. Preoperative lymphocyte count is a favorable prognostic factor of disease-free survival in non-small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2012 Dec 30;30(1):352.

130. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*. 1995 May;13(5):1221–30.

131. Shoji F, Kozuma Y, Toyokawa G, Yamazaki K, Takeo S. Complete Blood Cell Count-Derived Inflammatory Biomarkers in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2020 Oct 21;26(5):248–55.

132. Takahashi Y, Horio H, Hato T, Harada M, Matsutani N, Morita S, et al. Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S1324-31. doi: 10.1245/s10434-015-4735-5.

133. Yuan C, Li N, Mao X, Liu Z, Ou W, Wang S yu. Elevated pretreatment neutrophil/white blood cell ratio and monocyte/lymphocyte ratio predict poor survival in patients with curatively resected non-small cell lung cancer: Results from a large cohort. *Thorac Cancer*. 2017;8(4):350–8.

134. Ortiz-López D, Acosta-Mérida MA, Casimiro-Pérez JA, Silvestre-Rodríguez J, Marchena-Gómez J. First day postoperative values of the neutrophil-to-lymphocyte ratio,

platelet-to-lymphocyte ratio, and C-reactive protein as complication predictors following gastric oncologic surgery. *Rev Gastroenterol Mex Engl.* 2021 Jan 7;S0375-0906(20)30155-5.

135. Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y, Ohi M, Yasuda H, Inoue Y, et al. Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar 18;95(11):e3125.

136. Paliogiannis P, Deidda S, Maslyankov S, Paycheva T, Farag A, Mashhour A, et al. Blood cell count indexes as predictors of anastomotic leakage in elective colorectal surgery: a multicenter study on 1432 patients. *World J Surg Oncol.* 2020 May 6;18:89.

137. Giakoumidakis K, Fotos NV, Patelarou A, Theologou S, Argiriou M, Chatziefstratiou AA, et al. Perioperative neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of poor cardiac surgery patient outcomes. *Pragmatic Obs Res.* 2017 Feb 15;8:9.

138. Rajwa P, Życzkowski M, Paradysz A, Bujak K, Bryniarski P. Evaluation of the prognostic value of LMR, PLR, NLR, and dNLR in urothelial bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 May;22(10):3027–37.

139. Shah S, Lamture Y, Gharde P, Tote D, Yeola M. Clinical Significance of Nlr(Neutrophil Lymphocyte Ratio) and Plr(Platelet Lymphocyte Ratio) in Predicting Post Operative Complication in Major Abdominal Surgery. *J Pharm Res Int.* 2021 Dec 26;2441–7.

140. Shukla VB, C RH, Cherukumudi A, R V. NLR and PLR as an indicator of outcomes following uneventful cardiac surgery. *Int J Front Med Surg Res.* 2023;4(1):001–6.

141. Serra R, Ielapi N, Licastro N, Provenzano M, Andreucci M, Bracale UM, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio as Biomarkers for Cardiovascular Surgery Procedures: A Literature Review. *Rev Recent Clin Trials.* 16(2):173–9.

142. Feng Z, Wen H, Bi R, Ju X, Chen X, Yang W, et al. Preoperative Neutrophil-to-

Lymphocyte Ratio as a Predictive and Prognostic Factor for High-Grade Serous Ovarian Cancer. *PLOS ONE*. 2016 May 20;11(5):e0156101.

143. Lan H, Zhou L, Chi D, Zhou Q, Tang X, Zhu D, et al. Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: A single institutional cohort study. *Oncotarget*. 2016 Nov 11;8(21):35301–10.

144. Wang Y, Hu X, Su M chan, Wang Y wen, Che G wei. Postoperative Elevations of Neutrophil-to-lymphocyte and Platelet-to-lymphocyte Ratios Predict Postoperative Pulmonary Complications in Non-small Cell Lung Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Curr Med Sci*. 2020 Apr 1;40(2):339–47.

145. Ginesu GC, Paliogiannis P, Feo CF, Cossu ML, Scanu AM, Fancellu A, et al. Inflammatory Indexes as Predictive Biomarkers of Postoperative Complications in Oncological Thoracic Surgery. *Curr Oncol*. 2022 May;29(5):3425–32.

146. Gossot D. Technical Tricks to Facilitate Totally Endoscopic Major Pulmonary Resections. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jul 1;86(1):323–6.

147. Gossot D, Zaimi R, Fournel L, Grigoriu M, Brian E, Neveu C. Totally thoracoscopic pulmonary anatomic segmentectomies: technical considerations. *J Thorac Dis*. 2013 Aug;5 Suppl 3(Suppl 3):S200-206.

148. Gossot D, Lutz J, Grigoriu M, Brian E, Seguin-Givelet A. Thoracoscopic anatomic segmentectomies for lung cancer: technical aspects. *J Vis Surg*. 2016 Nov 30;2:171.

149. Tane S, Nishio W, Okuma H, Ogawa H, Hokka D, Tane K, et al. Operative outcomes of thoracoscopic lobectomy for non-small-cell lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015 Oct 1;23(8):950–7.

150. Yang D, Zhou Y, Wang W. Total thoracoscopic sleeve lobectomy of the middle and lower lobes of the right lung. *Current Challenges In Thoracic Surgery, North America*, 3, mar. 2021. doi:10.21037/ccts-20-79

151. Yang D, Zhou Y, Wang W. Total thoracoscopic high-position sleeve lobectomy of

the right upper lobe of the lung. *J Thorac Dis.* 2018 Jul;10(7):4490–7.

152. Liu Y, Qiu B, Zhang S, Liu C, Yan M, Sun L, et al. A simplified model for determining the cutting plane during thoracoscopic anatomical partial lobectomy of the right lower lobe. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jul;10(7):3203.

153. Mariolo AV, Vieira T, Stern JB, Perrot L, Caliandro R, Escande R, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy localization of lung nodules for thoracoscopic resection. *J Thorac Dis.* 2021 Jul;13(7):4371–7.

154. Ramos R, Girard P, Masuet C, Validire P, Gossot D. Mediastinal lymph node dissection in early-stage non-small cell lung cancer: totally thoracoscopic vs thoracotomy†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Jun 1;41(6):1342–8.

155. Shigemura N, Akashi A, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, et al. Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: A multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Sep 1;132(3):507–12.

156. Denlinger CE, Fernandez F, Meyers BF, Pratt W, Zoole JB, Patterson GA, et al. Lymph Node Evaluation in Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Versus Lobectomy by Thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jun 1;89(6):1730–6.

157. Zhang Y, Chen C, Hu J, Han Y, Huang M, Xiang J, et al. Early outcomes of robotic versus thoracoscopic segmentectomy for early-stage lung cancer: A multi-institutional propensity score-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Nov 1;160(5):1363–72.

158. Mungo B, Hooker CM, Ho JSY, Yang SC, Battafarano RJ, Brock MV, et al. Robotic Versus Thoracoscopic Resection for Lung Cancer: Early Results of a New Robotic Program. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2016 Apr;26(4):243–8.

159. Yang HX, Woo KM, Sima CS, Bains MS, Adusumilli PS, Huang J, et al. Long-term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy For Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video-assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy. *Ann Surg.* 2017 Feb;265(2):431.

160. Novellis P, Bottoni E, Voulaz E, Cariboni U, Testori A, Bertolaccini L, et al. Robotic surgery, video-assisted thoracic surgery, and open surgery for early stage lung cancer: comparison of costs and outcomes at a single institute. *J Thorac Dis.* 2018 Feb;10(2):790-798. doi: 10.21037/jtd.2018.01.123.
161. Zeng L, He T, Hu J. Minimally invasive thoracic surgery: robot-assisted versus video-assisted thoracoscopic surgery. *Videosurgery Miniinvasive Tech.* 2023 Jun 20;18(3):436.
162. Liang W, He J, Shen Y, Shen J, He Q, Zhang J, et al. Impact of Examined Lymph Node Count on Precise Staging and Long-Term Survival of Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population Study of the US SEER Database and a Chinese Multi-Institutional Registry. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Apr 10;35(11):1162–70.
163. Doddoli C, Aragon A, Barlesi F, Chetaille B, Robitail S, Giudicelli R, et al. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2005 Apr;27(4):680–5.
164. Zirafa C, Aprile V, Ricciardi S, Romano G, Davini F, Cavaliere I, et al. Nodal upstaging evaluation in NSCLC patients treated by robotic lobectomy. *Surg Endosc.* 2019 Jan 1;33(1):153–8.
165. Lee BE, Shapiro M, Rutledge JR, Korst RJ. Nodal Upstaging in Robotic and Video Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Clinical N0 Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jul 1;100(1):229–34.
166. Hennon MW, DeGraaff LH, Groman A, Demmy TL, Yendamuri S. The association of nodal upstaging with surgical approach and its impact on long-term survival after resection of non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 May 1;57(5):888–95.
167. Kneuert PJ, Cheufou DH, D’Souza DM, Mardanzai K, Abdel-Rasoul M, Theegarten D, et al. Propensity-score adjusted comparison of pathologic nodal upstaging by robotic, video-assisted thoracoscopic, and open lobectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Nov 1;158(5):1457-1466.e2.

