

**УМБАЛСМ „Н. И. ПИРОГОВ“ АД
КЛИНИКА ПО ДЕТСКА ХИРУРГИЯ**

ПЕТЯ ИВАНОВА МУТАФЧИЕВА-СПАСОВА

**РОЛЯТА НА СЪВРЕМЕННИТЕ МИНИМАЛНО
ИНВАЗИВНИ ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ЗА
ДИАГНОСТИКА И СТАДИРАНЕ НА ТУМОРИТЕ В
ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР“

Научни ръководители: доц. д-р Христо Шивачев, дм

проф. д-р Росен Дребов, дмн

София, 2020

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	6
I. ВЪВЕДЕНИЕ	9
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	11
1. Образни методи	11
1.1 Рентгеново изследване	12
1.2 Ултразвуково изследване	13
1.3 Компютърна томография	14
1.4 Магнитно-резонансна томография	16
1.5 Нуклеарни компютърно-томографски техники	16
2. Перкутанни иглени биопсии	18
2.1 Индикации, техника и предимства на метода	19
2.2 Контраиндикации	21
2.3 Резултати	21
3. Минимално инвазивни техники	22
3.1 Исторически данни	22
3.2 Предимства на метода	23
3.3 Индикации	24
3.4 Контраиндикации	28
3.5 Недостатъци на метода	29

3.6	Усложнения	30
3.7	Конверсия	31
3.8	Резултати	32
4.	Заключение	33
III.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	34
IV.	КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ	35
V.	МЕТОДИКА	41
1.	Клинични и лабораторни методи	41
2.	Патоморфологично изследване	42
3.	Инструментални и образни методи	42
4.	Оценка на следоперативната болка	43
5.	Оценка и анализ на кривата на обучение	45
6.	Техника на анестезията	45
7.	Хирургични методи	48
8.	Стадиране	51
9.	Диагностично-лечебен алгоритъм	59
10.	Статистико-математически методи	63
VI.	РЕЗУЛТАТИ	66
1.	Резултати при пациентите, подложени на иглена биопсия	66

2. Резултати при пациентите, подложени на миниинвазивна биопсия и стадиране	67
3. Резултати при пациентите, подложени на отворена биопсия и стадиране	71
4. Сравнителен алаанализ между групите	73
4.1 Демографски показатели	73
4.2 Предоперативни фактори	77
4.3 Интраоперативни показатели	79
4.4 Следоперативни показатели	83
VII. ОБСЪЖДАНЕ	91
VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
IX. ИЗВОДИ	104
X. ПРИНОСИ	106
XI. БИБЛИОГРАФИЯ	108

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВАС – Визуално Аналогова Скала

ВАТХ – Видео-Асистирана Торакоскопска Хирургия

ВВАС – Визуално-Вербална Аналогова Скала

ЕКГ – Електрокардиограма

ЕТТ – Ендотрахеална Тръба

КАС – Киселинно-Алкално Състояние

КТ – Компютърна Томография

ЛС – Лапароскопия

МИТ – Минимално-инвазивни Техники

МРТ – Магнитно-Резонансна Томография

НСПВС – Нестероидни Противовъзпалителни Средства

ПНЕТ – Примитивен Невроектодермален Тумор

РТИБ – Режеща Тъканна Иглена Биопсия

СЗО – Свтовна Здравна Организация

СУЕ – Скорост на Утаяване на Еритроцитите

ТИАБ – Тънкоиглена Аспирационна Биопсия

ТИВА – Тотална Интравенозна Анестезия

Ту – Туморен

ЦВН – Централно Венозно Налягане

ЦНС – Централна Нервна Система

123IMIBG – 123 Iodine Metaiodobenzylguanidine

AFP – Alpha Fetoprotein

ALAT – Alanine Aminotransferase

ASAT – Aspartate Aminotransferase

BOPS - Behavioral Observational Pain Scale

CA-125 – Cancer Antigen 125

CEA – Carcinoembryonic Antigen

CRP – C-Reactive Protein

FDG PET – Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography

hCG – Human Chorionic Gonadotropin

HVA – Homovanillic Acid

LDH – Lactate Dehydrogenase

MIP – Maximum Intensity Projection

MRP – Multiplanar Reformation

NSE – Neuron-Specific Enolase

NWTS – National Wilms Tumor Study

PET – Positron Emission Tomography

PSR – Port-Site Recurrence

PTLD – Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder

SatO₂ – Oxygen Saturation

TNM – Tumor, Node, Metastasis

VMA – Vanillylmandelic Acid

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Онкологичните заболявания в детската възраст са редки, те представляват едва около 2 % от всички ракови заболявания, но са на второ място като причина за смърт в детската възраст след травмите. Всяка година се диагностицират около 130 нови случая на онкологични заболявания на 1 млн. деца под 15-годишна възраст (или 1:7000). Левкемията е най-честото от тях в посочената възрастова група, а мозъчните тумори имат най-висока честота сред солидните тумори при деца. По честота следват лимфомите, невробластомът, мекотъканните саркоми, туморът на Уилмс, герминативноклетъчните тумори, остеосаркомът, ретинобластомът и др. [56]

В последните десетилетия се наблюдава драматичен прогрес по отношение на преживяемостта на децата с онкологични заболявания . Ако през 60те години на ХХ век са преживявали едва около 30% от тях, то през 80те години този процент достига 65%, през 90те – 75%, а понастоящем над 80% от децата със злокачествени заболявания имат дълготрайна преживяемост [56].

Едно от най-важните условия за успешно им лечение е точната диагноза, което се осигурява с правилно взета и хистологично точно интерпретирана биопсия. Значимостта на биопсията при педиатричните солидни тумори нараства през годините поради въвеждането в рутинната практика на предоперативната химиотерапия като основен компонент от терапевтичния алгоритъм при все по-голяма част от нозологичните единици. Друг аспект на значението ѝ е и адекватното стадиране на малигнените заболявания, което определя вида, обема и сроковете на провеждане на последващите етапи от лечението [56].

В исторически план дефинитивната хистологична диагноза е била рутинно поставяна в момента на радикалната хирургична екстирпация на тумора [56]. Понастоящем по-голямата част от пациентите биват

подлагани на иглена, миниинвазивна или отворена ексцизионна биопсия преди започване на лечението, с оглед получаване на предварителна хистологична диагноза, верифициране на клиничния стадий и провеждане на съответната предоперативна химиотерапия, съгласно международно възприетите протоколи за поведение [29, 41,83, 91, 140, 185]. Съвременните достижения в патологоанатомичната верификация на тези заболявания позволяват получаване на резултат от малки по размер биоптати, което води със себе си по-ниска заболеваемост и усложнения, свързани с приложния метод за получаване на биопсичен материал. Същевременно новите възможности за осъществяване на биопсия посредством все по-минимално инвазивни техники затрудняват избора на терапевтичен подход, вместо да го улесняват. Тази особеност е свързана със зависимостта на успеха при посочените процедури от опита на осъществяващата го институция, наличието на съответна апаратура, както и от опита на специалистите, участващи в процедурата [56, 156].

Важно е да се отбележи и съществуването на тумори, съставени от различни хистологични компоненти, при които е необходимо получаване на биопсичен материал от различни участъци на формацията. Такива тумори, макар и редки са предизвикателство при избора на техника за осъществяване на биопсията и на последващия терапевтичен подход [59, 63, 45, 82, 120].

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Адекватното стадиране на онкологичните заболявания се базира на различни системи за стадиране, в рамките на които се интерпретират размерите на тумора, хистологичните му характеристики, разположението му, отношението му към различни анатомични структури, наличието или липсата на лимфни или далечни метастази. От изброените характеристики единствено хистологичната верификация не е достъпна за изследване със съвременните методи на образната диагностика [67, 93]. През годините развитието на конвенционалната рентгенография, ултразвуковата, компютъртомографската (КТ), магнитнорезонансната (МРТ) и нуклеарномедицинската /включваща PET (позитрон-емисионна томография)/ диагностика, както и прогресът в познанията за туморната биология са довели до изработване на международно възприети протоколи за лечение за всяка отделна нозологична единица. В голямата си част, тези протоколи се базират именно на описанията на туморната формация, получени с методите на образната диагностика [24, 29, 41, 83, 91, 140].

1. Образни методи

Основните показатели, които се използват при оценка на резултатите от образните методи са чувствителност, специфичност и позитивна предиктивна стойност на метода, измерени в проценти. Като *чувствителност* на даден метод се дефинира вероятността заболяването на даден пациент да бъде правилно идентифицирано при определено изследване /броят на действително положителните резултати, разделен на броя на всички пациенти в групата с даденото заболяване (сумата от всички действително положителни и всички фалшиво негативни резултати в групата). *Специфичността* се дефинира като вероятност дадено изследване правилно да идентифицира тези пациенти, които не са засегнати от даденото заболяване /броят на действително негативните

резултати, разделен на сумата от всички пациенти в групата, които не страдат от това заболяване (сумата от всички действително негативни и всички фалшиво позитивни резултати)/. *Позитивната предиктивна стойност* е делът на действително позитивните резултати от всички позитивни резултати /броят на действително позитивните резултати, разделен на сумата от всички позитивни резултати (сумата от всички действително позитивни и всички фалшиво позитивни резултати)/. Тези показатели зависят от редица фактори, сред които съществени за отбелязване са вида на изследвания орган или анатомична област (при надбъбречна жлеза и разположение по ляво-дясната ос на тялото), вида и размера на тумора, използването на различни видове контрастни материи, вида на използваната апаратура, както и опита и субективни фактори, свързани с извършващия изследването лекар [30].

1.1 Рентгеново изследване

Конвенционалната рентгенография играе важна роля при диагностичното уточняване на малигнените процеси при деца, не само като метод за инициално скринингово изследване, но и при документирането на туморния отговор на лечението и наличието на рецидиви. Тя е бърз и широко достъпен метод, и нерядко е първото изследване, осъществявано при деца с новооткрито онкологично заболяване. Методът е особено полезен при уточняването на степента на агресивност на костните тумори, откриването на участъци на калцификация сред меките тъкани на корема и таза, и при документиране на патологични процеси в гръдния кош или костите [31]. Основни недостатъци на метода са възможността му да представи единствено едноизмерен образ на структури, които са триизмерни, незадоволителният контраст при изследване на меки тъкани, лъчевото натоварване, както и ниската му чувствителност и специфичност в сравнение с по-новите образни методи [32]. Рентгенографиите на гръден кош са показани за откриване на метастатични процеси, както и в хода

на диагностичното уточняване на медиастинални туморни формации. В хода на проследяване на пациенти с установени метастатични лезии, те предоставят информация за отговора на терапията и често са предпочитани пред КТ поради по-ниското лъчево натоварване [184]. Абдоминалните рентгенографии могат да документират преразпределение на газовете в чревни бримки, както и наличие на калцификати, които насочват към търсене на туморни формации. Идентифицирането на калцификати повишава вероятността за подлежащ невробластом, най-честият екстракраниален тумор при деца под 5-годишна възраст. Друг тумор, за който е характерно наличието на калцификати е тумора на Уилмс [149, 184].

1.2 Ултразвуково изследване

За осъществяване на ултразвуково изследване, на практика не съществуват противопоказания, а индикация за провеждането му са изясняването на вида на всяка новооткрита формация, както и проследяването на вече описани такива. Предимствата на метода са ниската цена на изследването, липсата на лъчево натоварване и широката му достъпност, както и липсата на необходимост от седация. Описанието на меките тъкани е отлично. Методът е приложим за откриване и проследяване на лезии с различна етиология в коремната кухина, ретроперитонеума и таза. Ултразвуковото изследване отлично диференцира кистични от солидни формации, предоставя описания на участъци на мастна тъкан и калцификати. Цветното Доплерово изследване позволява отграничаването на солидни от кистични компоненти в рамките на самата формация, оценка на кръвоснабдяването ѝ, и документиране на тромбози и некрози в тумора. Ултразвуковото изследване може да бъде провеждано през кратки интервали, което е особено ценно при проследяването на пациентите. Методът се прилага и в хода на иглени биопсични процедури за визуализиране на формацията, хода на иглата, както и за откриване и

проследяване на усложнения след манипулацията [67, 205]. Като недостатъци на метода следва да се изтъкнат зависимостта на успеха от разположението, размера и плътностната характеристика на формацията, както и от уменията и опита на извършващия изследването, като резултатите са субективни по своята същност [30, 67]. Методът е неподходящ за проследяване на терапевтичния отговор, тъй като резултатите са силно зависими от изследващия и има незадоволителна възпроизводимост на измерванията [184]. Като пример за резултатите от ултразвуково изследване могат да се изведат 44% чувствителност при лезии на ляв надбъбрек с размер под 2 см. до над 90% при лезии разположени в десен надбъбрек и диаметър над 2 см. В посочените групи специфичността на метода е над 95%, а позитивната предиктивна стойност над 97%. [3, 7, 12, 13, 26, 60, 68, 96, 124, 134, 151, 177, 204].

1.3 Компютърна томография

Компютърната томография (КТ) е основния метод за стадиране на солидните тумори и лимфомите в детската възраст. Сред предимствата му са широката достъпност, възможността за адекватно обективизиране на резултатите и тяхното архивиране и високата разделителна способност, особено в условията на контрастно усилване. Получените образи при използване на спирална техника предоставят допълнително възможност за триизмерно волуметрично реконструиране, което реформатирано в двуизмерни образи в коронален и сагитален план води до по-голяма точност на измерванията. Методът превъзхожда значимо конвенционалната рентгенография за диагностициране на белодробна метастатична болест [184]. Съвременните препоръки за повечето педиатрични тумори (тумор на Уилмс, невробластом, хепатобластом, сарком на Юинг и остеогенен сарком) включват приложение на КТ за изследване на метастатични белодробни лезии при поставяне на диагнозата и в хода на лечението [101], а на по-късен етап в хода на проследяването се допуска приложение и на конвенционални

рентгенографии [29, 41, 83, 91, 140, 185]. КТ на гръдния кош обикновено не налага контрастно усилване, освен в случаите на палпируема формация с произход от ребрена дъга, в хода на диагностицирането и проследяването на медиастинални формации или аденопатия. При изследване на корем и таз пероралното контрастиране може да се окаже полезно при първоначалното диагностициране на ретроперитонеални формации и лимфаденопатия. Приложението му в хода на проследяването е зависимо от множество фактори и не се прилага в много центрове, поради опасност от аспирация при седирани пациенти [184]. КТ намира приложение и при планирането на лъчелечението. Като недостатъци се изтъкват умерено високото лъчево натоварване и необходимостта от седация, особено при по-малки пациенти. От 1980 до 2005 се наблюдава 20-кратно увеличение на използването на КТ в сравнение с предходните години. В резултат на това нарастват притесненията от развитие на радиационно-индуцирани неоплазии. Установено е, че ефектът на йонизиращата радиация при деца е по-голям, отколкото при възрастни, поради повишената чувствителност на тъканите към йонизиращи лъчения във връзка с растежа и по-бързата клетъчна регенерация в тази възраст [184]. При децата рискът от развитие на неоплазми като последствие от облъчване е 10 пъти по-висок, отколкото при възрастните [39]. При използване на протоколи за КТ, създадени за възрастни пациенти експозицията на лъчението е 6 пъти по-висока от необходимото за получаване на качествени образи [73, 79]. КТ техники, прилагани при деца следва да бъдат модифицирани с цел редукция на дозата при запазване на качеството на получените образи [149]. По отношение на резултатите, съобщавани в литературата за КТ на ренални туморни формации при изследване на първичния тумор се съобщава за чувствителност от 69% и специфичност от 86%, докато при изследване на метастатични лезии на ренални тумори, стойностите са респективно 76% и 90% [167]. При КТ изследване на

овариални тумори се съобщава за чувствителност 93% и специфичност 90% [7, 13, 14, 22, 26, 42, 60, 68, 87, 90, 134, 151, 175, 177, 201] .

1.4. Магнитно-резонансна томография

Магнитно-резонансната томография има в голяма степен характеристиките на КТ, като основните разлики, които следва да се отбележат са липсата на лъчево натоварване, високият контраст и разделителна способност при изобразяване на меки тъкани, но и по-високата цена, ограничената достъпност на метода за някои места, относително по-голямата продължителност на изследването, необходимостта от анестезия, наличието на артефакти, свързани с физиологични движения, и субоптималното изобразяване на белия дроб [184]. В допълнение следва да се отбележи рискът от развитие на нефрогенна системна фиброза при пациенти, получили гадолиний-базиран контрастни материи. Рисковите фактори за това усложнение са бъбречна недостатъчност и чернодробна трансплантация [40]. Наличието на свързани с движение артефакти при изследване на гръдния кош и горната половина на коремната кухина при МРТ намалява качеството на образа, поради което при изследването на посочените области се предпочита КТ [6]. МРТ е особено полезен при документиране на спинално засягане от невробластоми, идентифициране на перитонеална имплантация и оценка на съдова инвазия при чернодробни тумори [184]. МРТ при първични ренални тумори има чувствителност от 63% и специфичност 84%, докато при метастазите им стойностите са респективно 52% и 92%. При МРТ на овариални тумори съобщаваните в литературата стойности са 100% чувствителност и 80% специфичност [13, 26, 68, 87, 103, 134, 151, 171, 173, 175, 177].

1.5 Нуклеарни компютърно-томографски техники

Нуклеарно медицинските техники използват маркирани радионуклиди за изобразяване на специфични клетъчни, органи или

системни физиологични процеси и предоставят изключително ценна функционална информация. $^{123}\text{Йод}$ – белязан монойодбензилгванидин ($^{123}\text{I MIBG}$) сцинтиграфията и $^{18}\text{Флуородезоксиглюкоза}$ позитрон емисионната томография (FDG PET) са двата основни нуклеарномедицински методи, използвани при изследването на педиатрични онкологични пациенти [184]. $^{123}\text{I MIBG}$ се прилага изключително при стадирането и документирането на терапевтичния отговор и рецидивите при деца с невробластом [194]. Също така представлява метод на избор при диагностиката на феохромоцитома. Функционалните особености на MIBG, аналог на норадреналина, правят посоченото изследване високо специфично. Основните недостатъци на метода са продължителното изследване с отложени след 24ия час изображения и високата доза на полученото облъчване. FDG PET е молекулярен образен метод, прилаган при идентифицирането на хиперметаболични малигнени процеси. Предимствата му включват висока чувствителност и възможност за цялостно изобразяване [184]. Най-широко методът се прилага при болестта на Ходжкин с цел стадиране, мониторинг на терапевтичен отговор, планиране на лъчелечението, рестадиране и мониторинг на рецидивите [109]. Ролята му в изследването на пациенти със саркоми (рабдомиосарком, Юинг сарком и остеосарком) е в процес на изучаване. При интерпретацията на резултатите следва да се има предвид натрупването на FDG в активирана кафява мастна тъкан, наблюдавана най-често шийно, супраклавикулярно и в основата на черепа, недостатък който може да бъде избегнат с поддържане на висока телесна температура на пациента (затопляне на пациента и помещенията) [81]. Друг проблем при интерпретацията е използването на костномозъчни стимулиращи растежни фактори, които водят до хиперплазия на костния мозък, а оттам и до дифузно повишена скелетна активност, ефект който се изчерпва в рамките на 4 седмици след приложението. Повишена FDG активност се наблюдава и при инфекции, в рамките на постхирургична грануляционна тъкан, и при

възпалителни промени след лъчелечение [184]. При приложение на PET при диагнозата на рабдомиосарком се съобщава за чувствителност от 94% и специфичност 100% [74, 87, 167, 171].

Сред основните недостатъци на описаните техники са и невъзможност за сигурна верификация на целостта на капсулата на тумора, невъзможност за диференциране на метастатични от възпалително променени лимфни възли, както и трудности при диференциране на резидуален тумор след лечение от локална фиброза или възпалителни промени в посочената област. Посочените недостатъци, при липса на допълнително уточняване, биха довели до промяна в стадия, а оттам и в терапевтичния план [52, 67, 95, 143, 146].

Във връзка с резултатите от приложението на образни методи в областта на педиатричната онкология, сериозен проблем представлява и липсата на адекватно систематизирани данни по отношение на основните показатели (специфичност и чувствителност) в литературата и съществени различия в съобщаваните стойности във връзка с описаните в изложението фактори. Това затруднява оценката на стойността на всеки от образните методи като част от алгоритмите за поведение при отделните нозологични единици [3, 7, 12, 13, 14, 24, 26, 42, 60, 68, 74, 87, 90, 96, 102, 103, 134, 151, 167, 171, 173, 175, 177, 201, 204].

2. Перкутанни иглени биопсии

Тънкоиглената аспирационна биопсия за първи път е представена като метод за получаване на материал за цитопатологичен анализ от Grieg и Gray през 1904г. [92]. Jereb и сътр. първи съобщават за приложението на метода при диагнозата на детски солидни тумори през 1978г. [119]. В последващите години се съобщава за постигане на резултати с висока степен на точност и безопасност. Перкутанните тъканни биопсии на солидни тумори, осъществявани от интервенционални радиолози, понастоящем, представляват обичаен

метод с висока достоверност за хистологично верифициране на малигнените процеси при възрастни пациенти (чувствителност от 81,8% до 95,1% и специфичност до 100% в отделните проучвания) [118, 198, 199, 202]. По отношение на педиатричните пациенти с онкологични заболявания, методът също се е наложил сред традиционните за получаване на тъкан за хистологична верификация, но се наблюдават съществени различия между практиката в отделните центрове [46, 104, 117, 139, 164, 180]. Причините за съществуването на тези различия се основават на съществените разминавания в разбиранията за индикациите и контраиндикациите за приложението им. Съществува разбирането, че иглените биопсии имат потенциала да доведат до разпространение на туморния процес при деца. За подобни усложнения се съобщава при възрастни пациенти, но подобни данни при деца не се намират в литературата [126, 181]. Изключение в това отношение представлява тумора на Уилмс, поради опасността от развитието на т.нар. tumour spill феномен, който води до развитие на локални рецидиви, поддаващи се трудно на лечение. Развитието на това усложнение би имало значимо отражение върху стадирането, терапевтичния подход и, в крайна сметка, прогнозата при посочените пациенти [93]. Друг дискутабилен въпрос е този за приложението на тънкоиглената аспирационна биопсия като алтернатива на методите за получаване на материал за хистологично изследване [53, 61, 110, 148, 170, 176]. Цитологичното изследване самостоятелно не е достатъчно за диференцирането между множеството типове детски тумори, съставени от „малки, кръгли, сини клетки” [89]. Резултатите от публикуваните в литературата проучвания показват, че тъканните иглени биопсии предоставят достатъчно материал за хистологично изследване и същевременно адекватен като количество и качество материал за провеждане на допълнителни изследвания като цитогенетичен анализ [77, 89, 105, 139].

2.1. Индикации, техника и предимства на метода

Перкутанните иглени биопсии (както аспирационната, така и режещите/тъканни) са индицирани при всеки пациент с тумор, достъпен за визуализация с методите на образната диагностика, при който процедурата би била технически изпълнима (стенодопирни формации без значим риск от травмиране на околните структури, разположени в достъпни анатомични зони). При пациенти с лезии по крайниците и други повърхностно разположени формации (напр. лимфни възли) процедурата може да бъде осъществена и под визуален контрол, във всички останали случаи се налага осъществяването ѝ под ехографски или компютър-томографски контрол [75, 89, 180]. Основното предимство на тънкоиглената аспирационна биопсия (ТИАБ) е, че е най-малко инвазивна сред всички техники за биопсия. Обикновено се осъществява с игла с размер 22- до 25G, като при необходимост се правят няколко хода с иглата през формацията. Успехът на процедурата се определя в много голяма степен от добрата координация с опитен цитопатолог [82, 93]. За постигане на най-добри резултати се препоръчва материалът да бъде изследван непосредствено след вземането му. Възможно е осъществяване на допълнителни аспирации в случаите, в които инициалният материал се прецени като незадоволителен [172]. Големи серии с тънкоиглени аспирации както при деца, така и при възрастни определят метода като безопасен [86, 123, 127, 198].

Основното предимство на режещите тъканни иглени биопсии (РТИБ) е получаването на достатъчно големи по размер препарати, които са достъпни за хистологично изследване. В допълнение, е възможно да се осигури и материал за изследване на молекулярногенетични характеристики. Въпреки широкото разпространение на метода при възрастни пациенти, приложението при деца не е така често. Използваните игли са с размер от 14- до 18G и са конструирани така, че режещ слой се движи във вътрешността на иглата и полученият материал остава защитен в този режещ слой при изтеглянето ѝ [93]. Режещият слой може да бъде придвижван както мануално (Tru-Cut by

Allegiance), така и от механизъм със спусък (Monopty by Bard). Съществуват редица проучвания, които отличават метода като безопасен в детската възраст. Независимо от вида на използваната система е необходимо визуално потвърждение на адекватността на получения материал. При повечето пациенти в посочените серии едно преминаване на иглата е било достатъчно за получаване на необходимия материал [28, 33, 75, 82, 93, 94, 99, 147, 180, 182, 205].

2.2. Контраиндикации

Основните контраиндикации на метода са:

- хематологични заболявания с нарушения в кръвосъсирването;
- лезия, суспектна за ехинококова киста;
- лезия, суспектна за тумор на Уилмс;
- илеус или значимо раздути чревни бримки;
- неконтролируема кашлица
- липса на съдействие от страна на пациента
- контраиндикации по отношение на общата анестезия [89].

2.3. Резултати

Успех при приложението на РТИБ е наблюдаван в редица анатомични области, в това число шия, медиастинум, бял дроб, перитонеална кухина, черен дроб, ретроперитонеум, бъбрек, надбъбрек, таз и крайници. Чувствителността на метода е сравнително висока - 82-100%, като е по-висока при откриване на метастатични или рецидивни лезии, отколкото при поставяне на първоначалната диагноза [205]. В цитираните серии не се описва смъртност, свързана с процедурата [6, 16, 17, 18, 19, 93, 94, 99, 147, 180, 182, 198]. Най-честото усложнение е

кървенето с различна интензивност, при всички локализации, налагащо или не хемотрансфузии. При процедурите на гръдна стена или плеврална кухина се съобщава за формиране на пневмоторакс и преходна гръдна болка [17, 19, 55, 171]. Метастазирането по хода на иглата е рядко усложнение и при възрастни пациенти честотата му варира от 3,4% при хепатоцелуларния карцином [126, 139] и 0,01% при вътрегръдни тумори [34]. Описва се връзка между честотата на това усложнение и размера на иглата. Игли с по-голям диаметър се асоциират с по-висок риск [31]. В литературата са описани два случая на локални рецидиви по хода на иглата при тумор на Уилмс. Смята се, че ефектите на имуно-, химио- и лъчетерапията намаляват честотата на това усложнение [97].

3. Минимално инвазивни техники

3.1. Исторически данни

През 1911 швейцарският хирург Jacobaeus съобщава за приложението на дигностичната лапароскопия при голяма група пациенти, страдащи от широк спектър от заболявания, в това число и онкологични [100]. В последващите 70 години, обаче, се наблюдава недостатъчен прогрес по отношение на развитието на метода, в това число и в областта на хирургичната онкология. През последните години е налице все по-широко възприемане на миниинвазивните хирургични техники при възрастни пациенти, страдащи от онкологични заболявания. Причините за това са все по-широката достъпност на описаните методи, високата им информативна стойност в съчетание с минималната инвазивност, както и потенциалът им по отношение радикалното хирургично лечение на туморните формации [1, 2, 5, 8, 13, 21, 23, 35, 47, 76, 152]. Към настоящия момент миниинвазивните техники се прилагат рутинно в хирургичната онкология при възрастни, за получаване на материал за хистологична верификация, резекции на вътрегръдни и вътрекоремни туморни формации, медиастинална и ретроперитонеална

лимфна дисекция, стадиране на процеси, разположени в плевралната и коремната кухина, и ретроперитонеално, а също и при лечение на усложнения от терапията [9, 15, 37, 58].

При възрастни пациенти първата биопсия, при която е използвана лапароскопска техника е осъществена през 1972 г. от Conn и Bagley. През 1974 г. Cognat публикува проучване, включващо 60 педиатрични случая, при които е приложена лапароскопия, като най-малкият пациент е бил на 6-месечна възраст [51, 54].

Технологичният прогрес в края на 80те години на миналия век с въвеждането в практиката на достъпни оптични системи с достатъчно малки размери довежда до скок в използването на миниинвазивните техники в общохирургичната практика [37].

3.2. Предимства на метода

Миниинвазивните техники са широко навлезли в областта на конвенционалната хирургия, и в България се считат за „златен стандарт“ в много области (операции на жлъчен мехур и жлъчни пътища, на хернии, при остър апендицит). Съществуват редица съобщения за приложението им и в други области на общохирургичната [1, 2, 8, 11, 12, 15, 20, 21], урологичната [4, 5] и гинекологична [9, 23] практика, в това число и в областта на хирургичната онкология [35, 152].

Миниинвазивните хирургични техники намират все по-широко приложение и в лечението на най-масовите хирургични заболявания в детска възраст [162, 192]. В областта на детската хирургична онкология, обаче, те едва в последното десетилетие се налагат в рутинната практика [37].

В световен мащаб са направени редица проучвания на предимствата на този метод в онкологията, включително и в детската. Това са малките оперативни разрези и възможността за увеличаване на образа

интраоперативно, намалените изисквания за аналгезия, както и минималната кръвозагуба, липсата или наличието на минимални чревни адхезии следоперативно, незначителна травма и болка, по-краткия постоперативен илеус, по-бързото заздравяване на оперативната рана, краткият болничен престой и по-добрите козметични резултати /малки и заличими цикатрикси/. Посочените фактори имат голямо значение при тези деца, на които предстои и друго лечение [66, 187]. Важно при тези пациенти е бързото им постоперативно възстановяване и ранното започване на химио- и лъчетерапията [113, 159]. Лапароскопският оглед също така намалява броя на нетерапевтичните лапаротомии при пациенти с неоперабилни тумори, които не са били диагностицирани предоперативно чрез образните методи [111].

При педиатричните пациенти със съмнение за злокачествени заболявания, лапароскопията е метод с висока степен на точност и нисък процент на усложнения; торакокопията е с приблизително същата ефективност и малко по-висок процент на усложнения (в различните серии в литературата съществуват различия при дефинирането на усложненията – в по-голямата част като усложнение се дефинира и конверсията към отворени техники, която е по-висока при торакокопията) [106, 107, 108, 198].

Независимо от значимото развитие на радиологичните методи по отношение на оценката и стадирането на малигнени процеси, в известен процент от случаите може да се наблюдава разминаване между радиологичен и хирургично установен стадий на процеса, за което в литературата липсват систематизирани данни. Адекватното стадиране има много голямо значение в опитите за промяна на протоколите за лечение в посока намаляване на интензитета на лечението, запазвайки същевременно добрите терапевтични резултати постигнати в последните десетилетия.

3.3 Индикации

а. Стадиране и биопсия.

Въвеждането на лапароскопията като диагностична техника има значителен ефект при стадирането на вътрекоремните тумори. Тя предоставя възможност за директна визуализация на първичния тумор, оценка на черния дроб и перитонеалната кухина, както и идентификация на субрадиологичната метастатична болест. В тези случаи лапароскопията е особено чувствителен метод за установяване на малки перитонеални и чернодробни туморни импланти, които не се визуализират с КАТ [62, 76].

Видеоасистираната торакоскопия предоставя възможност за адекватна оценка както на периферно разположени белодробни лезии, така и за директен оглед на различни по размер медиастинални формации и тумори на гръдната стена [37, 58, 70, 88, 106, 107, 123, 137, 157]. Радиографски визуализирани нодуларни формации в белодробния паренхим позволяват биопсия с хистологична верификация, която за голяма част от описаните пациенти определя и по-нататъшното поведение [37, 154, 156].

Лапароскопията и торакоскопията са полезни при определяне резектабилността на тумора, стадиране и оценка на рецидивиращи или метастатични лезии [37, 198].

Lobe и Schropp съобщават за рутинно приложение на експлоративна лапароскопия при деца с чернодробни тумори, невробластоми и други неоплазми, изтъквайки възможностите за промяна на терапевтичния подход на базата на интраоперативната находка [115].

Стадирането при класическата Болест на Ходжкин чрез лапаротомиа може да бъде извършено чрез лапароскопия, избягвайки по този начин белодробните и перитонеални усложнения [36, 47, 62, 133]. При образните методи за стадиране се наблюдават грешки, като в сравнение с

хирургичните те са в около 30% от децата с Болест на Hodgkin. Тъй като, обаче, лечението на тези пациенти е все по-успешно, с висок процент на дълготрайни ремисии и ниска смъртност, хирургичното стадиране вече не е част от рутинните протоколи при тези деца. И все пак, все повече се наблюдава интерес към използване на миниинвазивен подход при оценката на нодалните области, когато резултатите от КАТ не са достатъчно убедителни. Това е особено важно при разграничаване на II от III стадий на Болест на Hodgkin, когато се предвижда използване на алкилиращи агенти или лъчетерапия при деца.

Получаването на материал от вътрегръдни и интраабдоминални променени лимфни възли с методите на миниинвазивната хирургия и тяхната хистологична верификация представлява друг аспект от възможностите на описаните методи по отношение на стадирането. Биопсията на лимфни възли намира приложение и при екстраабдоминални формации, например хистологична верификация на илиачни лимфни възли, визуализирани компютър-томографски при пациенти с тестикуларни тумори, с рабдомиосарком с екстраабдоминална локализация и пр [37, 156].

В хода на стадирането е възможен оглед на чернодробната повърхност за откриване на малки метастатични лезии. Лапароскопската техника е и единствен метод за откриване на ограничена перитонеална дисеминация на тумора (1-5 mm) и избягване на ненужните лапаротомии при минимум 20 % от случаите [62, 190].

В литературата има съобщения също за успешно приложение на метода за биопсия при интраабдоминално разположени лезии, суспектни за посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване (PTLD) [145].

в. Оценка на резектабилност

Определянето на степента на резектабилност на първичния тумор е основна индикация за лапароскопия или торакоскопия.

Миниинвазивната хирургия често се използва при оценка на чернодробни тумори, тумори на гръдната стена и големи тазови тумори, и по-специално овариални. Минимално инвазивен подход може да бъде използван за оценка на анатомичните отношения, инвазията от тумора на витални структури и определяне на наличието на мултифокална болест. Ако туморът бъде определен като нерезектабилен, биопсията лесно може да бъде осъществена по същото време [37, 45, 85, 112, 137, 196].

c. Радикално хирургично лечение.

По отношение на екстирпацията на туморни формации, особено такива в по-ранни стадии на развитие, методът е приложим при практически всички типове тумори. Немалък брой съобщения в литературата го отличават като предпочитан пред конвенционалните хирургични методи поради по-краткият период на възстановяване на пациентите и възможностите за по-ранно започване на постоперативната химиотерапия. Примери за приложението на метода за радикално екстирпирание на туморни формации са резекцията на чернодробни лезии (хепатобластоми, кистични формации), разположени на достъпни места с отлични резултати [124, 186, 190], редица съобщения за лапароскопски адреналектомии при невробластоми [38, 48, 57, 69, 112, 115, 116, 125, 137, 158, 161, 203], лапароскопски нефректомии при пациенти с тумор на Уилмс [64, 65, 71, 193]

d. Мониторинг на ефекта от терапията.

При мултимодалното лечение на солидните тумори е много важно мониторирането на отговора на тумора на неoadювантната химиотерапия. Образните техники често предоставят само ограничена информация. В тези случаи лапароскопията може да се използва за визуализиране на резидуалния тумор и да помогне за определяне на по-

нататъшния терапевтичен план, като в това число методиката предоставя възможност и за едновременно екстирпирание [25, 37, 65]. Чернодробната биопсия, когато е показана, би била по безопасна и сигурна, ако се направи по време на лапароскопската оценка [37].

Second-look операциите с миниинвазивна техника могат да бъдат извършени дори ако първичната резекция на тумора е била отворена [37, 44, 112, 196].

Децата със злокачествени заболявания са често имunosупресирани, както поради тяхното заболяване, така и в резултат на лечението им. Миниинвазивните техники могат да бъдат много полезни за оценка на лезии, видими при образни изследвания за диференциране на малигнен от бенигнен процес, както и при наличие на съмнения за инфекциозен процес за получаване на тъкан за микробиологично изследване. Това се налага най-често при белодробни, но също и при чернодробни или ретроперитонеални лезии [37].

е. Диагностициране и лечение на рецидиви.

Рецидивите на туморите, локорегионерни или метастатични, също могат да бъдат документирани с миниинвазивен достъп. Това се прави най-често при белодробни и ретроперитонеални метастази. Тъй като белодробните метастази са обикновено периферни лезии, те могат лесно да бъдат достигнати чрез торакоскопия [122]. При сигурен хистологичен вариант, резекцията на метастатични лезии е едновременно диагностична и терапевтична, повлияваща благоприятно дълготрайната преживяемост [37, 174].

3.4. Контраиндикации

Абсолютните контраиндикации за приложение на миниинвазивни хирургични методи в педиатричната онкология включват:

- a. Асоциирани коагулационни нарушения
- b. Дихателна недостатъчност
- c. Възпалителни огнища, особено на предната коремна стена, и по-специално в периаумбиликалната област
- d. Биопсия на лезии, суспектни за тумор на Уилмс (във връзка с опасността от развитие на т.нар. tumour spill феномен [37, 44, 84, 125, 132]) или белодробни метастази на остеогенен сарком (във връзка с риска от развитие на Port-Site Recurrence (PSR) [144]).

Относителните контраиндикации включват:

- a. Екстензивна предхождаща хирургична намеса, довела до плътни интраабдоминални/торакални адхезии.
- b. Аблативна миниинвазивна хирургия, когато туморът е с твърде големи размери и може да се стигне до нарушаване на целостта му със съответните последствия [37].

3.5. Недостатъци на метода

В общият контекст на по-бавното и ограничено развитие на миниинвазивните техники в детската хирургична практика, същото се наблюдава и по отношение на малигнените процеси. Все още методът не е широко и рутинно възприет в онкологичната практика [144], но през последните години се публикуват все по-задълбочени проучвания на ролята му, както в диагностичният алгоритъм при детските неопластични процеси, така и по отношение на радикалното хирургично отстраняване на формации в гръдната и коремната кухина, и ретроперитонеума [25, 37, 112]. Все още се наблюдава и скептично отношение към метода сред детските хирурзи, като основните доводи, които се излагат са притесненията от по-високата цена на оборудването

и консумативите, недостатъчно адекватен оглед на структурите, които представляват интерес в различните случаи, и последваща промяна в диагнозата, липсата на достатъчно добро тактилно възприятие, особено при хирурзи с малък опит или в процес на обучение, както и по-дългото оперативно време, особено при по-нови процедури и в хода на кривата на обучение [108]. Като основни недостатъци на тази хирургична техника при деца се изтъкват необходимостта от адекватен размер инструменти и неблагоприятното за оператора съотношение между големината на тумора и работното пространство [111]. Недостатък на торакоскопския достъп е невъзможността да се оцени палпаторно белия дроб за изключване наличието на малки дълбоко разположени метастатични лезии. Понастоящем не е ясно, дали пропускането и неотстраняването на такива лезии би се отразило на преживяемостта на пациента [37].

3.6. Усложнения

а. Усложненията на миниинвазивните техники могат да се разделят в две основни групи: усложнения, свързани с хирургичния достъп и усложнения, свързани с пневмоперитонеума при лапароскопската техника. Развитието на постоперативни ателектази [106], травмирането на големи съдове, медиастинални структури или чревна стена, хирургичната инфекция или формирането на хематоми и венралните хернии на мястото на поставяне на портовете [10, 191, 195, 198] са основните усложнения, свързани с миниинвазивния достъп като цяло. Усложненията, свързани с пневмоперитонеума са свързани с резорбцията на въглеродния диоксид, от една страна, и с промените в хемодинамиката, от друга. Във връзка с резорбцията на въглеродния диоксид се наблюдава развитие на респираторна ацидоза и повишен риск от развитие на дълбоки венозни тромбози, особено при възрастни пациенти. По отношение на промените в хемодинамиката се наблюдава намален минутен обем, дължащ се на намалението в ударния обем, както

и увеличение на системната съдова резистентност, свързано или не с увеличение на артериалното налягане. Посочените феномени отново са значими предимно при възрастни пациенти, както и при пациенти с нарушения в хемодинамиката предоперативно.

б. Усложнение, специфично за миниинвазивната онкологична хирургия е т.нар. Port Site Recurrence (PSR). PSR се дефинира като локално циркумферентно разрастване на туморна тъкан на едно или повече места на поставяне на портовете или на мястото на инцизията след лапароскопска или торакоскопска намеса при пациенти с туморни заболявания. PSR се локализира в рамките на коремната или гръдна стена, представлява компонент от цикатрициалната тъкан и първоначално засяга кожата и подкожната мастна тъкан, като обикновено не достига до мускулните слоеве. Ако подобна лезия се появи рамките на първите няколко месеца след намесата (средно 200 дни), то тя изпълнява критериите за PSR. PSR не са идентични с перитонеалните метастази, инвазията на серозните обвивки и кожните метастази. Страховете от развитие на посоченото усложнение имат свое основание при част от злокачествените новообразувания при възрастни пациенти, но в педиатричната онкология има данни за развитие на такива единствено при резекции и биопсии на белодробни метастази при пациенти, страдащи от остеогенен сарком [153, 169, 200]. С оглед на това посочената патология е изведена в литературата като абсолютна контраиндикация за приложение на метода [144, 155]. В останалите групи, в проучване на Японското дружество на ендоскопските хирурзи сред 29 институции и 129 пациенти, както и в други серии, не се съобщава за развитие на този феномен [27, 72, 114].

3.7. Конверсия

Степента на конверсия при миниинвазивните хирургични методи в детската хирургия е между 7% и 10% [50, 129, 191, 192], като тя е по-

висока при диагностичните и аблативни процедури при тумори (0 - 42%) [25, 38, 49, 57, 125, 145, 193, 197], особено що се отнася до торакоскопията (29%) [106, 144, 183]. Тази особеност се обяснява с наличието на подлежаща допълнителна патология (наличие на възпалителни промени перитуморно) [145], големи размери на първичния тумор в съчетание със съмнения за тумор на Уилмс – за избягване на tumor spill [65], трудности, свързани с ограниченото интраперитонеално пространство, недостатъчно добра видимост и неовладяемо кървене [49, 57, 144, 159].

3.8. Резултати

От 1971, когато Klimkovich и сътр. [128] съобщават за приложение на торакоскопията при диагнозата на медиастинални маси и кисти, както и формации, разположени в белодробният паренхим, в литературата има множество съобщения, които дават основание миниинвазивните методи да се приемат като част от алгоритъма на поведение при хирургичното лечение на солидните тумори в детската възраст [49, 58, 106, 107, 121, 131, 144, 160, 161, 163, 166, 183]. Развитието на технологиите при хирургичните работи доведе до открояване на допълнителни предимства по отношение на лечението на деца от всички възрасти със солидни тумори [43, 98, 141, 142].

Миниинвазивните техники намират широко приложение понастоящем при диагнозата и стадирането на деца с гастроинтестинални, чернодробни и генитални тумори. Те са и важни компоненти на алгоритъма за стадиране при туморите. В литературата се съобщава за получаване на достатъчен и адекватен материал за хистологична верификация в 98% - 100% от случаите [67, 106, 144, 145, 156, 165, 168, 196, 197]. Миниинвазивните техники осигуряват значими диагностични възможности с минимална хирургична травма. Новите инструменти и технологии предоставят допълнителен комфорт за

лапароскопски достъп при органната биопсия, намалявайки риска от кръвене [179].

4. Заключение

По отношение на хистологичната верификация на туморите, в педиатричната популация се прилага мултимодален подход. Терапевтичният алгоритъм при наличие на туморна формация обикновено започва с получаване на инициален биопсичен материал с едномоментна или последваща отложена първична резекция. С оглед на това честа индикация за приложение на лапароскопски или торакоскопски достъп е биопсията на новооткрити туморни формации. Нерядко описаните формации са достъпни за радиологично асистирана перкутанна биопсия, но директната визуализация на тумора предоставя допълнителни анатомични детайли и възможност за визуално верифициране на клиничния стадий и потвърждаване на адекватността на хемостазата [37, 111, 112, 137, 196]. В допълнение, сред предимствата на лапароскопския и торакоскопския достъп е възможността за вземане на повече късчета материал от различни участъци на тумора, оставяйки същевременно минимално инвазивни по отношение на достъпа [106, 179].

Диагностиката и стадирането на туморите в детската възраст изискват приложение на различни методи или комбинации от тях, като е необходимо създаване на алгоритъм за поведение при отделните групи пациенти, като основа за персонафициран подход [37].

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: Да въведем в клиничната практика съвременните минимално инвазивни хирургични методи при диагностиката и стадирането на онкологичните заболявания при деца и да извършим сравнително проучване спрямо класическите методи за биопсия.

ЗАДАЧИ: За постигането на тази цел си поставихме следните задачи:

1. Да въведем минимално инвазивните хирургични методи (ВАТХ и лапароскопия) като рутинна хирургична процедура в диагностиката и стадирането на онкологичните заболявания в детската възраст.
2. Да определим индикациите и контраиндикациите за приложение на ВАТХ и лапароскопията при различните онкологични заболявания.
3. Да въведем диагностично-лечебен алгоритъм на поведение при деца с онкологични заболявания с оглед практическото приложение на методиката.
4. Да проучим и оценим ефективността и достоверността на ВАТХ и лапароскопията при диагностиката и стадирането на онкологичните заболявания, като ги съпоставим с конвенционалните рентгенови методи, перкутанните иглени биопсии и отворените хирургични техники.
5. Да оценим кривата на обучение.

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

За периода от 2004-2018 година в Клиниката по детска хирургия към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ на 107 деца с вътрегръдни и вътрекоремни туморни формации са извършени иглена, миниинвазивна или отворена биопсия.

I. Групиране на клиничния материал

Дисертационният труд представлява ретроспективен анализ, обхващащ периода от 2004 до 2011 година и проспективен анализ за периода 2011 – 2018 включително, като според приложената техника за получаване на материал от туморната формация за хистологично изследване е разделен на 3 групи.

1. Група 1 – 15 деца с интраторакални и интраабдоминални туморни формации, при които са извършени 15 перкутанни иглени (тънкоиглени и thru-cut) биопсии под ултразвуков или КТ контрол в периода 2006 - 2019 година.
2. Група 2 – 58 деца с интраторакални и интраабдоминални туморни формации, при които са извършени 60 минимално инвазивни (ВАТХ и лапароскопски) биопсии и едномоментно стадиране в периода 2004 - 2019 година.
3. Група 3 – 34 деца с интраторакални и интраабдоминални туморни формации, без предхождащи процедури за осъществяване на биопсия и без проведени предоперативно химио- или лъчетерапия, при които са извършени 34 отворени (торакотомия или лапаротомия) биопсии с едномоментно стадиране и с/без едномоментна радикална или нерадикална екстирпация на формацията в периода 2004 - 2011 година.

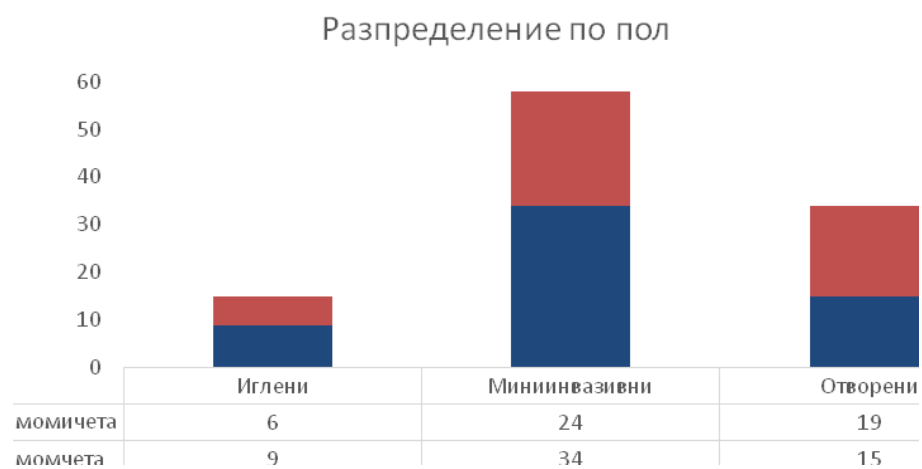
II. Демографска характеристика

Разпределението по пол е представено на фигура 1. От разгледаните 107 пациенти 58 са от мъжки пол, а останалите 49 жени.



Фиг. 1 Разпределение по пол

Разпределението по пол в отделните групи е представено на фигура 2.



Фиг. 2 Разпределение по пол между групите

Разпределението по възраст е представено на фигура 3. Пациентите са разпределени в 5 групи: кърмачета – 0-1 г., малки деца – 1-3 г., деца в предучилищна възраст – 3-7 г., деца в училищна възраст – 7-12г. и юноши – 12-19г.



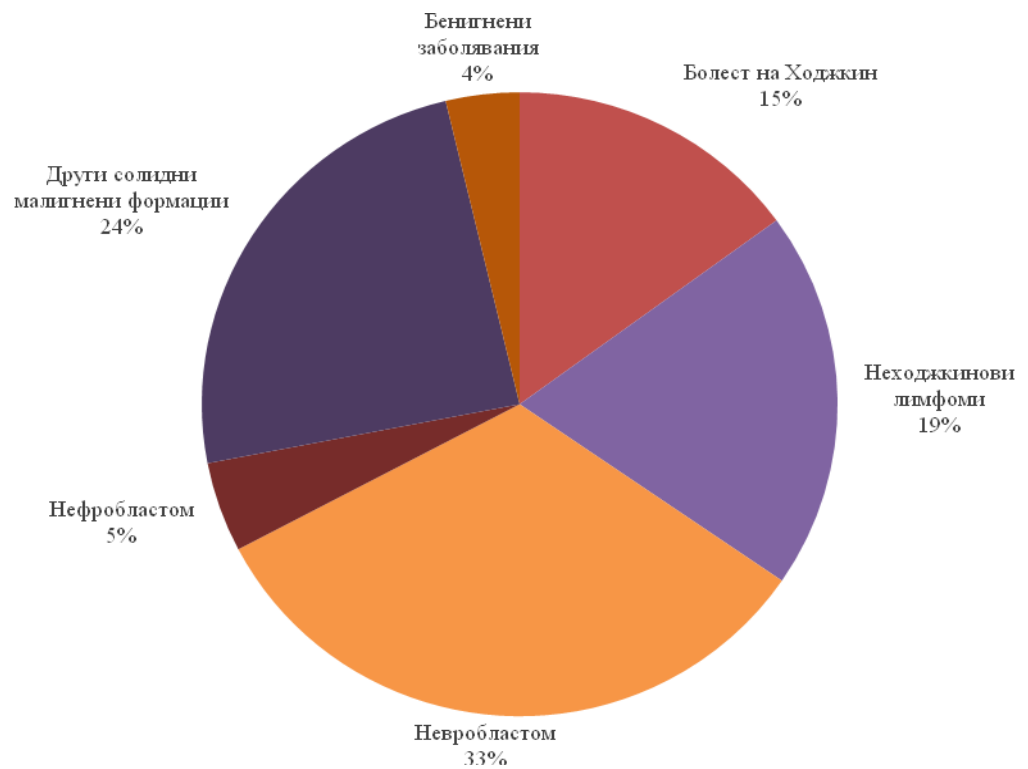
Фиг. 3 Разпределение по възраст

Съотношението между честотата на прилагане на трите метода за периода 2004-2019 е представено на фигура 4. Представен е графично като тенденция броят на извършените процедури от трите групи във всяка от годините за периода.



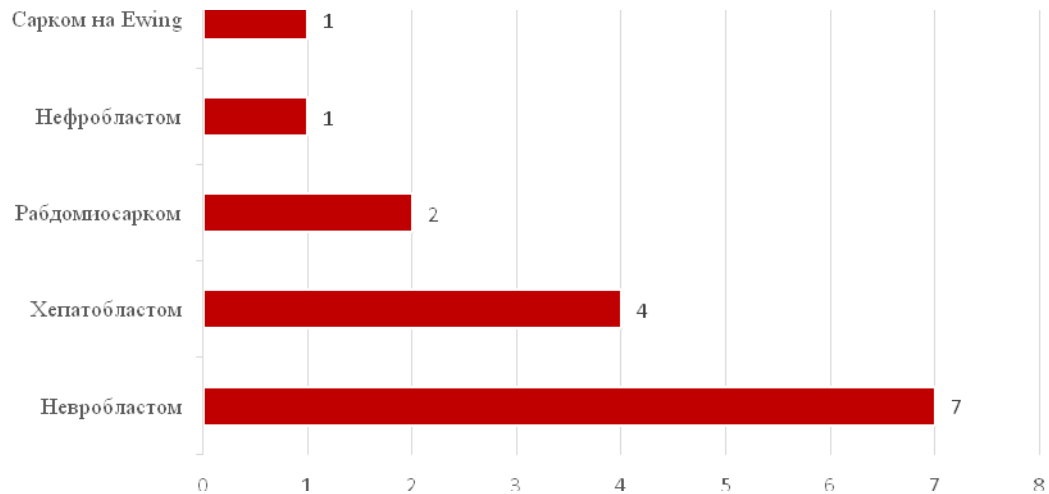
Фиг. 4 Честота на прилагане на методите

На фигура 5 е представено разпределението в проценти по хистологични варианти на туморните формации в трите групи.



Фиг. 5 Разпределение по хистологични варианти - общо

На фиг. 6 е представено разпредението (в брой пациенти) по хистологични характеристики на туморните формации в групата на иглените биосии.



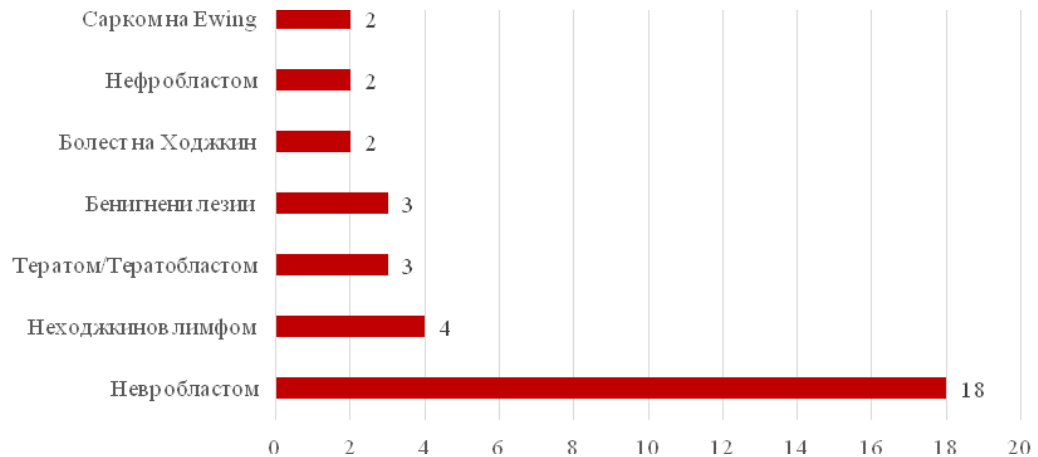
Фиг. 6 Разпределение по хистологични варианти - иглени

На фиг. 7 е представено разпредението (в брой пациенти) по хистологични характеристики на туморните формации в групата на биоспиите с миниинвазивни методи.



Фиг. 7 Разпределение по хистологични варианти - миниинвазивни

На фиг. 8 е представено разпределението (в брой пациенти) по хистологични характеристики на туморните формации в групата на биопсиите с отворени методи.



Фиг.8 Разпределение по хистологични варианти – отворени

V. МЕТОДИКА

За целите на разработката на клиничния материал са използвани и прилагани широка гама диагностични и лечебни методики.

1. Клинични и лабораторни методи

- Анамнеза. Снема се с индивидуален подход към всеки пациент и родител. Освен начални симптоми, провеждано лечение и развитие на болестта, внимание се обръща на предшестващи и съпътстващи заболявания. Търси се връзка между стадия на заболяването и реактивността на детето.
- Физикално изследване на болните деца. Извършва се оглед, палпация, перкусия и аускултация на гръден кош, бял дроб и корем с насочено търсене на специфични симптоми и клинични прояви.
- Лабораторни изследвания. Прилага се стандартният набор хематологични и биохимични проби с насоченост към търсенето на директни и индиректни белези за костномозъчна инфилтрация, хипо- или аплазия, анемичен синдром, възпалителна активност, локален или системен възпалителен отговор, нарушения в ченодробната и бъбречни функции преди, в хода или след проведена химиотерапия като се отчитат промените в кръвната картина, диференциално броене, СУЕ, билирубин, урея, ALAT, ASAT, LDH, протеинограма, йонограма, CRP, коагулационен статус.
- За нуждите на нашето проучване са изследвани специфични и неспецифични туморни маркери – AFP при пациенти с герминативно-клетъчни или чернодробни тумори; hCG при пациенти с герминативно-клетъчни тумори; СЕА при пациенти с герминативно-клетъчни тумори; СА-125 при пациенти с овариални тумори; LDH при пациенти с герминативно-клетъчни

тумори и невробластоми, болест на Ходжкин и Неходжкинови лимфоми; феритин при пациенти с бързо нарастващи невробластоми; NSE, както и катехоламините деривати ванилбадемова и хомованилинова киселина (VMA, HVA) в урина при пациенти с невробластом. Посочените туморни маркери имат стойност както в диференциалната диагноза на новооткрити формации, така и в хода на проследяването на терапевтичния отговор.

2. Патоморфологични изследвания

- Хистологично изследване.

Оцветяването на препаратите се осъществява по общоприетите методи. При възможност се взима материал за хистологично изследване от различни участъци на формацията.

- Имунохистохимично изследване на материала.

Използва се метод с полимерна детекция при двуетапно оцветяване. Изследват се имунопрофили за панцитокератин, S-100, CD45, HM-B45, CD99, виментин, ЕМА, синаптофизин, хомогранин. Резултатите се интерпретират с антитялов панел за тумори, съставени от малки кръгли клетки (small round cell tumors).

- Молекулярно – генетично изследване на материала.

Биопсичният материал (тъкан, включена в парафиново блокче или свеж материал) се изследва за оценка на изменения в броя копия на MYCN гена и хромозомни региони 2p24, 2q33, 17p13, 17q.

3. Инструментални и образни методи

- Рентгенография на бял дроб и корем (нативна) - лицева и профилна, латерография, многоосева R \ddot{o} - скопия. – Рентгеновите изследвания се извършват на дигитални рентгенови апарати с максимална редуция на лъчевото натоварване. Използват се

стандартни лъчезащитни принадлежности. Графиите се извършват при разстояние фокус – филм 180 см. (140-200 см.).

- Трансторакална и абдоминална ехография – Скенирането се извършва с два вида трансдюсери – високочестотни линейни трансдюсери (5-13 MHz) за оценка на повърхностни структури и широкообхватни конвексни трансдюсери (3-6 MHz) за общ поглед върху находките и за оценка на по-дълбоко разположени структури.

- Компютърна томография (КТ) – Използва се специален нискодозов протокол за деца. Осъществяват се реконструкции с дебелина на среза 2 и 3 мм., като се оценяват както аксиалните срезове, така и MPR и MIP.

- MPT

- ПЕТ

4. Оценка на следоперативната болка

В Клиниката по детска хирургия в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” съществува организация и протоколно поведение към периоперативния стрес и болка.

Основните принципи са следните:

- Пре-емптив третиране (прилагане на медикамент или анестезиологична техника преди болезнената манипулация);
- Протоколно поведение за седация и аналгезия при малки стресови за съответната възраст манипулации, малка и голяма хирургия;
- Протоколно поведение при обезболяване след голяма хирургия.

Оценка на следоперативната болка (децата се оценяват в три възрастови групи):

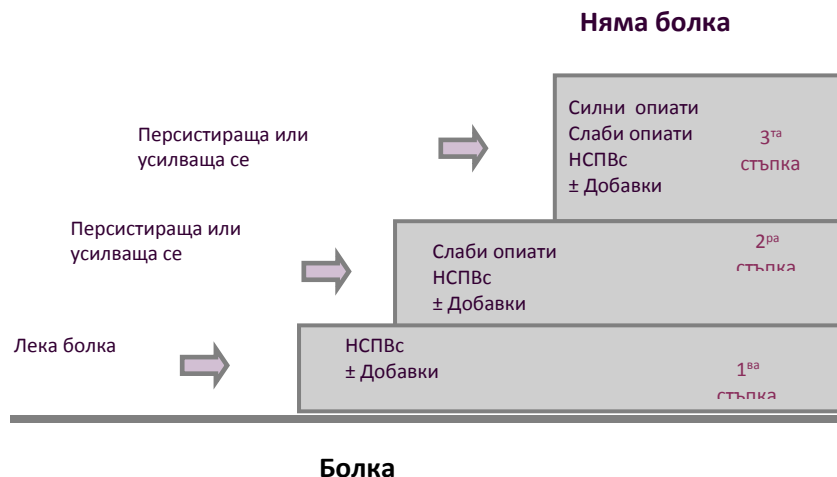
- Кърмачета и невербални деца: BOPS (Поведенческа скала) – оценява се израза на лицето, поведението и положението на тялото. Оценката варира от 0 до 6 точки.
- Деца от 3 до 8 години: BOPS (Поведенческа скала), ВВАС (Визуално Вербално Аналогова Скала, Whaley & Wong) или скала с лицеви мимики - оценката варира от 0 до 10 точки в зависимост от това, кое лице е посочило детето.
- Деца от 8 до 18 години : ВВАС и ВАС (Визуално Аналогова Скала).

В зависимост от резултатите пациентите попадат в една от следните пет категории:

- Няма болка или е минимална – 0 точки ;
- Слаба болка – 1 точка ;
- Умерена болка – 2-4 точки ;
- Силна болка – 4-7 точки;
- Много силна болка – 7-10 точки.

За третиране на следоперативната болка се използва многокомпонентен модел, състоящ се от системно прилагане на слаби и силни опиати и НСПВС, както и регионални техники – епидурален блок с катетър на продължителна инфузия на локални анестетици с или без опиат и пре-емптив техника, прилагане на локални анестетици при завършване на оперативната намеса.

Прилагането на аналгетиците се назначава протоколно според оценката на болката и „Стълба за обезболяване” на СЗО:



Фиг. 9 Стълба за обезболяване” на СЗО

5. Оценка и анализ на кривата на обучение

Оценката и анализ на кривата на обучение се осъществява посредством графично визуализиране на оперативно време (ордината) спрямо периода на извършването им (в години, абсциса).

6. Техника на анестезия

Навлизането на VATX в детската гръдна хирургия наложи утвърждаването на техники, различни от конвенционалната обща анестезия (интубация на трахеята с конвенционална ЕТТ и вентилиране на двата бели дроба, прилагани при торакотомииите и коремните оперативни намеси).

Осигуряването на възможно най- добри условия за VATX е свързано със селективна белодробна интубация и вентилирането само на единия бял дроб. В практиката се използват и трите варианта за постигане на еднобелодробна интубация – двойнопросветна ендотрахеална тръба, едностранна ендотрахеална тръба с ендобронхиален блокер и директна ендобронхиална интубация в ляв главен бронх, с конвенционална едностранна ендотрахеална тръба, което се използва при десностранни гръдни процедури. По този начин се предотвратява едномоментното

обдишване на двата бели дроба, и се позволява по-прецизно извършване на VATX на недишащ бял дроб.

От 2013 г. въведохме в екип разделна белодробна интубация посредством поставянето на ендобронхиален балон-катетърен блокер под бронхоскопски контрол. Позиционирането му е паралелно с интубационната тръба, като с ларингоскоп се поставя първо блокерът с водач, след това – интубационната тръба. Позиционирането на блокера става под пряк визуален контрол с фиброоптичен бронхоскоп. Следва раздуването на балоните на блокера и на тръбата. Раздутият балонен блокер трябва да бъде разположен в ляв или десен главен или на епероните на дялови бронхи, в зависимост от обема и топиката на планираната оперативна намеса. Извършва се повторно верифициране на позицията при окончателното позициониране на болния на операционната маса (например от положение по гръб в странично стабилно положение), поради опасност от миграция в трахеята.

При всички деца за оклузия се използват ендобронхиални балонни катетри Olympus® B5-2C (работен канал мин.2.0 мм; дължина 1050 мм; диаметър на балона – 11 мм) и Olympus® B7-2C (работен канал мин.2.8 мм; дължина 1050 мм; диаметър на балона – 13 мм). За верификация на позицията на ендобронхиална оклузия се използват флексибилни бронхоскопи на Karl Storz® (11005BC1 и 11101SP2) и Olympus® (EVIS, EXERA II). Катетърът, поставен ендобронхиално има работен канал, който след блокиране позволява ексуфлацията на остатъчния въздух от белия дроб, аспирация на секрети и при необходимост инсуфлация.

Изборът на размер на интубационните тръби се определя от възрастта и очакваният диаметър на трахеята и бронхите за съответната възраст.

Изборът на техниката трябва да бъде съобразен с предоперативното състояние на дихателната функция и последиците от еднобелодробна

вентилация, съобразно възрастта на детето. При латерална позиция и едностранна вентилация се увеличава възможността от интраоперативна хипоксемия (колкото по-малко е детето, толкова тази възможност е по-голяма). Това се дължи на увеличаването на шънта (преминаването на кръвта през белия дроб без да се оксигенира) от нормалните 10 - 15 % до 30- 40 % и повишените кислородни нужди при кърмачетата и малките деца. Тяхната кислородна консумация е 6- 8 мл/кг/мин⁻¹, докато за възрастните е 2- 3 мл/кг/мин⁻¹.

При торакотомите се прилагат споменатите по-горе интубация с ЕЕТ и вентилация на двата бели дроба.

По отношение на лапароскопията и лапаротомията не съществуват съществени особености при интубацията. Добрата мускулна релаксация осигурява оптимални оперативни условия и контролиране на вентилацията в случаи на повишено интраабдоминално налягане. Не се използва NO, тъй като е запалим и се разпространява лесно във всички изпълнени с газ пространства. След индукция на анестезията е необходимо поставяне на НГС за декомпресия на стомаха, което подобрява видимостта и предотвратява риска от случайна перфорация на стомаха. Хиперкарбията по време на анестезия по повод на лапароскопия е в резултат на абсорбция на инсуфлирания CO₂ и се преодолява чрез увеличаване на минутната вентилация и намаляване на инсуфлационното налягане.

След увода и съответната интубация поддържането на анестезията във всеки от описаните варианти може да бъде:

- С изпаряем анестетик най често в 100% O₂. Количеството на използваните опиати би могло да намали количеството на изпаряемия анестетик.

- Като алтернатива може да се прилага тоталната венозна анестезия (ТИВА), като различна комбинация от медикаменти, включваща – хипнотик, опиат и/или мускулен релаксант.
- Обща с комбинация на различни регионални техники: от всички регионални техники само епидуралният блок е в състояние да осигури отлични условия с малък риск от токсичност и адекватна следоперативна аналгезия. За постигането на следоперативна аналгезия той се изпълнява с катетър. В кърмаческа възраст епидуралното пространство се идентифицира на каудално ниво и катетърът се позиционира до желанния гръден или лумбален сегмент. При големите деца катетърът се поставя на лумбално или торакално ниво. Техниката се счита за златен стандарт при торакотомия. Тази техниката е оправдана само при много голям обем на VATX.

Стандартният мониторинг включва: ЕКГ, SatO₂, артериална канюла за инвазивно артериално налягане и при голям обем на оперативната намеса – централен венозен достъп (използва се за обемно заместване и ЦВН, но поради латералната позиция е неприложим за ЦВН при VATX и торакотомии).

При иглените процедури се прилага венозна анестезия – различни комбинации от медикаменти, включващи хипнотик и опиат.

7. Хирургични методи

Техника на VATX и торакотомията

Детето е в странична позиция и покриването на оперативното поле е както за отворена торакотомия. Достъпът се определя от разположението на туморната формация. Прави се инцизия 1 см в избраното междуреброе по средна или предна аксиларна линия и по тъп начин мануално или с щилтупфер се прониква в плевралната кухина и се освобождава място за торакопорта. Използва се 3 или 5мм торакопорт с

3 или 5 мм 30⁰ оптика. След поставянето на оптиката и освобождаване на оперативното поле и оценка на формацията се прави нова контролирана торакоцентеза и последващи при необходимост.

За торакотомииите за извършва стандартен латерален достъп в избраното междуребрие. Послойно се прониква в дълбочина и по остър начин се отваря плевралната кухина. Поставя се ребрен ретрактор и формацията се представя в оперативното поле.

И при двете техники след проникване в плевралната кухина се осъществява оглед на първичната туморна формация, на достъпните за оглед участъци на плеврата, костодиафрагмален синус, диафрагмална повърхност. Осъществява се тактилна оценка на достъпния белодробен паренхим за повърхностно разположени метастатични или други лезии. Оценяват се визуално достъпните за оглед лимфни възли медиастинално. Последва прицелно вземане на един или повече къса от туморната формация с помощта на биосична щипка (при VATX) или по остър начин (при торакотомииите), както и щателна хемостаза. Един или два дрена се поставят през торакоцентези по средна аксиларна и скапуларна линия. Белият дроб се разгъва под визуален контрол.

Техника на лапароскопия и лапаротомия

Достъпът и в тези случаи се определя от разположението на туморната формация. За лапароскопските процедури след лява параумбиликална минилапаротомия се пристъпва към създаване на пневмоперитонеум. Следва оглед на коремната кухина и според находката под визуален контрол поставяне на още един или два троакара и въвеждане на манипулаторите.

Достъпът при лапаротомииите също се определя от локализацията на формацията, както и възрастта на пациента. Извършва се трансверзална, срединна, коса или комбинация от описаните лапаротомия, като след

послойно проникване в дълбочина по тъп и остър начин се отваря перитонеума и се създава оперативно поле.

И в двата варианта последва оглед на туморната формация, свободната коремна кухина, свободната диафрагмална и чернодробна повърхности, слезката, парааорталните лимфни колектори, ляв и десен латерален канал, ляв и десен надбъбрек, малък таз, като се определя стадият на процеса. Биопсията на туморната формация се осъществява с биопсична щипка (при лапароскопиите) или по остър начин (при лапаротомииите), по възможност с вземане на материал от различни участъци на формацията. При наличие на периферно разположени чернодробни метастази се осъществява биопсия на същите, а при възможност екстирпацията им. След щателна хемостаза и след оценка на същата в някои случаи се налага поставяне на един или повече дренажи.

Техника на иглена биопсия

Мястото на пункцията се верифицира под ехографски или КТ контрол. При тънкоиглените аспирационни биосии след подбор на течно-еквивалентен участък се осъществява пункция с аспирация. Повторно пунктиране се налага при невъзможност за аспирация на достатъчно материал, както и в случаите на аспирация на кръв или кръвенисти материи. Получените проби се изпращат за цитологично изследване.

При режешите иглени методи се подбира участък, в който туморната формация е в контакт с гръдната или коремната стена, при възможност над солиден участък от формацията. Избягва се пунктиране на течно-еквивалентни участъци, както и в близост до големи кръвоносни съдове. След пункцията се проследява ходът на иглата с подобрения образен метод и се освобождава спусъкът на устройството. Последва изтегляне на иглата и верификация на получения материал. В повечето случаи независимо от качествата на материала се налага

подбор на различни допълнителни ходове и съответно биопсии за подсигуряване на достатъчно тъкан за провеждане на различни оцветявания, имунохистохимия и молекулярно-генетичен анализ, както и за получаване на проби от различни участъци на формацията.

И при двата метода последва поставяне на стерилна превъзка. В първите 24 часа след процедурата се провеждат поне две контролни ултразвукови изследвания и изследвания на хематологични показатели за проследяване за възникнало кървене, а в случаите с такова допълнителните лабораторни и образни изследвания се провеждат и в следващите дни до овладяването му.

8. Стадиране

С оглед на унифициране на клиничните стадии от страна на рентгенолози, онколози и хирурзи се налага въвеждане на единни системи за стадиране при отделните нозологични единици, поради което стадирането в настоящото проучване се осъществява по последните възприети от SIOP системи:

- За Ходжкинов лимфом:

An Arbor (Cotswolds) класификация:

Стадий I. Засягане на една група лимфни структури (вкл. далак, тимус, Валдайеров пръстен и др.).

Стадий II. Засягане на две или повече лимфни области от едната страна на диафрагмата (медиастинумът е отделна зона).

Стадий III. Засягане на лимфни области или структури от двете страни на диафрагмата.

- Със или без засягане на лимфните възли в хилуса на слезката, целиачните или портални лимфни възли.

- Със засягане на парааортални, илиачни и мезентериални лимфни възли

Стадий IV. Засягане на екстранодални области, които се отбелязват с E.

A – без B – симптоми;

B - необясним персистиращ фебрилитет над 38° и необяснима загуба на повече от 10% телесна маса в последните шест месеца преди диагнозата, обилни нощни изпотявания;

X – обемна туморна маса (Bulky тип) - медиастинален диаметър равен или по-голям от една трета от гръдния диаметър или наличие на лимфен конгломерат по-голям от 10 см.;

E – засягане на единична екстранодална област по съседство или разположена проксимално от известна нодална група

- За Неходжкинови лимфоми:

St. Jude (Murphy) класификация:

I стадий – единичен тумор или единична област лимфни възли, без абдоминална и медиастинум

II стадий – единичен екстранодален тумор с регионално нодално засягане - два или повече тумора или пакети лимфни възли от едната страна на диафрагмата, или първичен тумор на ГИТ (напълно резециран) с или без регионално ангажиране на лимфни възли.

III стадий – два или повече нодални или екстранодални тумори от двете страни на диафрагмата; всеки първичен интраторакален тумор (медиастинален, плеврален или тимусен); агресивен абдоминален, както и параспинален или епидурален тумор.

IV стадий – костномозъчно или ЦНС - ангажиране, независимо от другите места на разпространение. Костномозъчното засягане е дефинирано като наличие на по-малко от 25% малигнени клетки в иначе нормален костен мозък, с нормални показатели на хемограмата и диференциалната кръвна картина.

- За невробластом:

International Neuroblastoma Staging System:

Стадий 1: Локализиран тумор, напълно отстранен в макроскопски граници, със или без микроскопски резидуален тумор (лимфни възли, свързани с или отстранени заедно с първичния тумор могат да бъдат позитивни).

Стадий 2А: Локализиран тумор, непълно макроскопски отстранен; ипсилатерални неадхерентни към тумора лимфни възли негативни микроскопски.

Стадий 2В: Локализиран тумор, отстранен или не в макроскопски граници; ипсилатерални неадхерентни към тумора лимфни възли позитивни за туморни клетки. Увеличени контралатерални лимфни възли могат да бъдат негативни микроскопски.

Стадий 3: Нерезектабилен унилатерален тумор, инфилтриращ жизнено важни органи или структури, преминаващ срединната линия, с или без ангажиране на регионарни лимфни възли; ИЛИ локализиран унилатерален тумор с контралатерално ангажиране на регионарни лимфни възли; ИЛИ тумор по срединната линия с билатерална инфилтрация (нерезектабилен) или с ангажиране на лимфни възли. Като срединна линия се дефинира гръбначният стълб. Тумори, произхождащи от едната страна и преминаващи срединната линия следва да инфилтрират до ниво срещуположната страна на гръбначния стълб.

Стадий 4: Всеки първичен тумор с дисеминация в далечни лимфни възли, кости, костен мозък, черен дроб, кожа и/или други органи с изключение на случаите дефинирани като стадий 4S.

Стадий 4S: Локализиран първичен тумор отговарящ на дефинициите на стадии 1, 2А или 2Б със дисеминация ограничена до кожа, черен дроб и/или костен мозък при деца под 18 месеца. Ангажирането на костния мозък трябва да е минимално (под 10% от клетките от миелограма или трепанобиопсия да се определят като малигнени). По-голяма степен на костномозъчно ангажиране следва да се дефинира като стадий 4. Резултатите от MIBG сцинтиграфия (когато такава е осъществена) да са негативни за костномозъчна инфилтрация.

- За тумор на Уилмс:

Стадиране без проведена химиотерапия – NWTS (National Wilms Tumor Study):

I стадий (40%):

- тумор в границите на бъбрека, напълно резектабилен.
- реналната капсула е интактна.
- туморът не е руптурирал или биопсиран преди оперативната екстирпация.
- без инвазия на синусовите съдове на бъбрека.
- чисти резекционни линии.

За да бъде класифициран в стадий I трябва да има хистологично изследване на лимфни възли.

II стадий (20%): Туморът е напълно резектабилен, с чисти резекционни линии/туморът се разпростира извън границите на бъбрека, по следните критерии:

- регионална инвазия - на капсулата, съединителната тъкан в хилуса.
- инвазия на кръвоносните съдове в резекционния препарат, включително и тези в хилуса на бъбрека.

Руптура на туморът или tumor spillage се класифицират като стадий III.

III стадий (21%): Има резидуален нехематогенен тумор, ограничен в коремната кухина.

- Лимфни възли в коремната кухина или малък таз са с метастази.
- Пенетрация през перитонеума.
- Перитонеални имплантационни метастази.
- Макроскопски или микроскопски резидуален тумор (туморни клетки в резекционните линии при хистологичното изследване).
- Невъзможност за пълна екстирпация поради локална инфилтрация на жизнено важни структури.
- Tumor spill пред- или интраоперативно.
- Предоперативна химиотерапия и биопсия (тру-кът, отворена биопсия, тънкоиглена аспирационна биопсия) преди екстирпацията.
- Отстраняване на тумора на части (туморни клетки в отделно екстирпираната надбъбречна жлеза, туморен тромб в бъбречната

вена, отстранен отделно от основния препарат). Инфилтрация на основния тумор във вена кава инфериор до интраторакалната й част и сърцето.

IV стадий (11%): Хематогенни метастази (бял дроб, черен дроб, кости и главен мозък), метастатични лимфни възли извън коремната кухин или малък таз. Наличието на тумор в надбъбречната жлеза не се интерпретира като метастаза.

V стадий (5%): Билатерален тумор в момента на диагнозата.

За рабдомиосарком:

Intergroup Rhabdomyosarcoma Pretreatment Clinical Staging System, базирана на TNM класификацията, локализацията и размера:

Благоприятната локализация включва орбита, глава и шия (без параменингеално), урогенитален тракт, паратестикуларно, вкл. пикочен мехур и простата (без бъбреци), жлъчни пътища. Като неблагоприятни се интерпретират всички останали локализации.

По отношение на TNM класификацията туморите се разпределят както следва: T1 – тумор, ограничен в анатомичната зона на възникване (неинвазивен); T2 – тумор, разпространяващ се и/или фиксиран за околните тъкани (инвазивен), T2a с големина ≤ 5 cm в максимален диаметър, T2b – тумор, разпространяващ се и/или фиксиран за околните тъкани (инвазивен), с големина над 5 cm в максимален диаметър.

Засягането на регионални лимфни възли и наличието на далечни метастази се интерпретира като: N0 – без лимфно засягане; N1 – регионално лимфно засягане, отдалечено от локализацията на първичния тумор; X – неизследвани лимфни възли; M0 – без далечни метастази; M1 – далечни метастази, включително лимфни възли извън анатомична зона на проява.

Стадий 1: Благоприятна локализация; T1 или T2; всякакъв размер; N0 или N1 или NX; M0.

Стадий 2: Неблагоприятна локализация; T1 или T2; размер ≤ 5 cm; N0 или NX; M0.

Стадий 3: Неблагоприятна локализация; T1 или T2

- a – размер ≤ 5 cm; N1; M0.
- b – размер > 5 cm; N0 или N1 или NX; M0.

Стадий 4: Без значение от локализацията; T1 или T2; всякакъв размер; N0, N1 или NX; M1.

- За тимом:

Masaoka-Koga Staging System:

Стадий I – Напълно капсулиран тумор.

Стадий IIa – Микроскопска туморна инвазия извън капсулата.

Стадий IIb – Макроскопска туморна инвазия в околната мастна тъкан.

Стадий III – Инвазия на перикард, големи кръвоносни съдове или бял дроб.

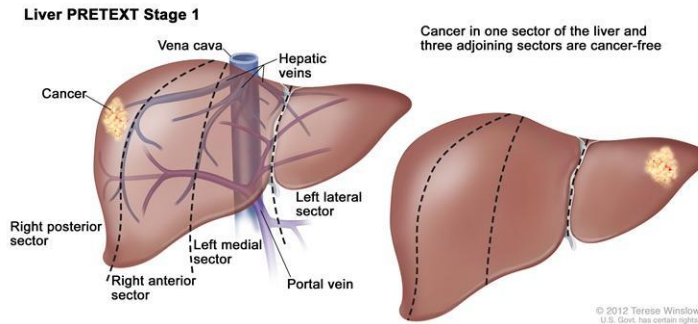
Стадий IVa – Плеврална или перикардна дисеминация.

Стадий IVb – Лимфни/хематогенни метастази.

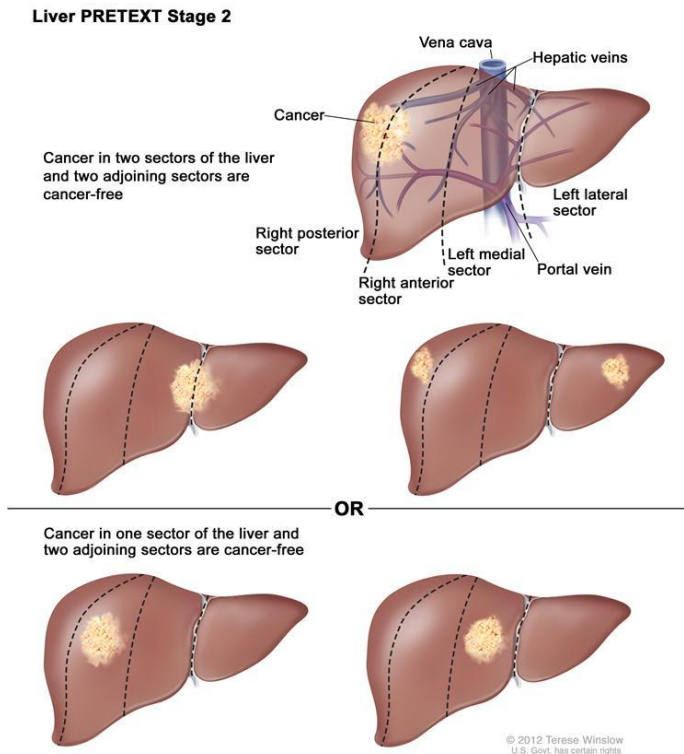
- За герминативно-клетъчните, както екстрагонадни, така и овариални и тестикуларни при предоперативно стадиране се използва TNM системата.

- За ПНЕТ стадирането се извършва по TNM системата.

- За чернодробните тумори предоперативно се прилага PRETEXT grouping system of paediatric liver tumours.

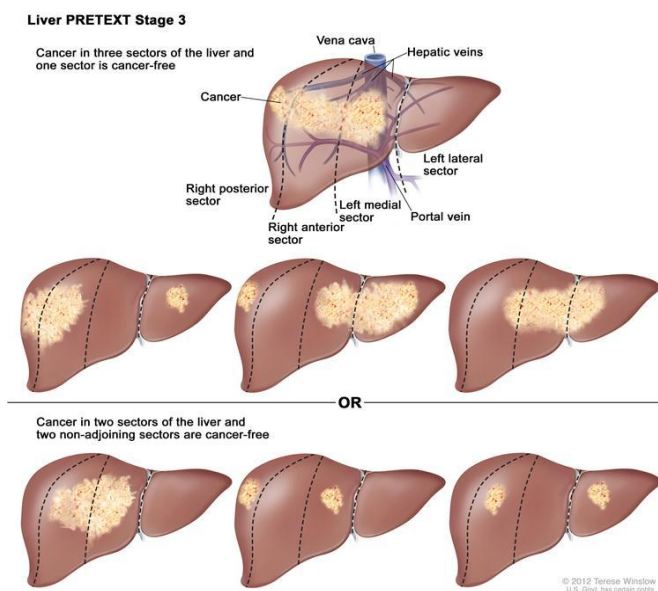


Стадий 1. Туморът се разполага в един чернодробен дял, три съседни дяла са свободни от туморния процес.

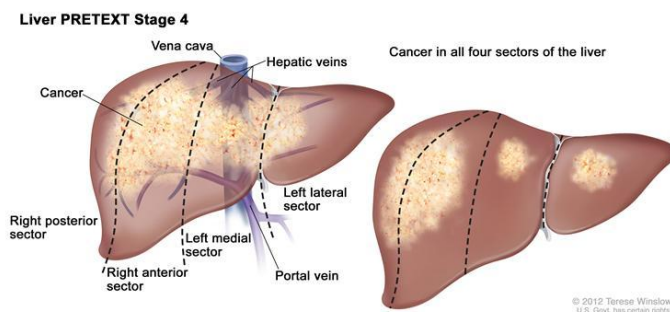


Стадий 2. Тумор, заемащ два чернодробни дяла, два съседни чернодробни дяла са свободни от туморния процес ИЛИ тумор, заемащ

един чернодробен дял, два съседни чернодробни дяла са свободни от туморния процес.



Стадий 3. Тумор, заемащ три дяла на черния дроб и един дял е свободен от туморния процес ИЛИ тумор, разположен в два чернодробни дяла и два несъседни дяла са свободни от туморния процес.



Стадий 4. Тумор, заемащ всички 4 чернодробни дяла.

- За плевропулмонален бластом се използва TNM системата.

9. Диагностично-лечебен алгоритъм

На базата на литературния обзор и ретроспективен анализ, проведен в трите групи пациенти за периода 2004-2011, изготвихме диагностично-лечебен алгоритъм при пациенти със съмнение за неопластичен процес с първична или метастатична локализация в гръден кош, гръдна стена, коремна кухина или коремна стена (Фиг. 10).

В диагностичният панел се включват лабораторни изследвания в комбинация с изследване на подбрани на базата на локализация и клинични характеристики на процеса туморни маркери, както и КТ/МРТ на зоната на интерес. След оценка на възраст, разположение, образна характеристика на процеса (размери, отношение към околни тъкани и органи, наличие или отсъствие на данни за некрози и/или туморна хеморагия, отношение към гръдна/коремна стена, наличие или отсъствие на специфични туморни маркери) следва избор на подходяща техника за съответстващо поведение.



Фиг. 10 Диагностично-лечебен алгоритъм

Иглените техники са подходящи в избрани случаи: пациенти в кърмаческа и ранна детска възраст с наличие на неусложнена туморна формация със стенодопирно разположение при отсъствие на преки и косвени данни, насочващи към диагнозата нефробластом.

Във всички останали случаи (при отхвърлено съмнение за нефробластом) се предлага извършване на миниинвазивна биопсия с едномоментно стадиране на процеса. Методът е особено подходящ при наличие на туморна хеморагия и при увредени пациенти, поради възможността за визуална оценка на източника на кръвене и след извършване на хирургична хемостаза за сигурната ѝ верификация. При наличие на данни от образните изследвания за метастатичен процес техниката позволява визуална, и в по-ограничена степен, палпаторна оценка на suspectните лезии, както и насочено получаване на материал от тях. При наличие на лезии с подчертана нехомогенност по рентгенологични данни е налице възможност за получаване на материал от различните участъци, което е от особена полза при диагнозата на тумори, съставени от различни хистологични компоненти. В хода на процеса по стратификация на риска от съществено значение, особено при децата над 1 г., е сигурното установяване на стадия на заболяването, който в голяма част от случаите определя по-нататъшният избор на терапевтичен протокол. Трети важен аспект представлява оценката на резектабилността на солидните формации и осъществяването на радикално оперативно лечение след преминаване в отворена техника. Методът предоставя и възможност за залагане на дренажи на избрани под визуален контрол места, както и за получаване на материал от плеврални и перитонеални изливи за цитологично изследване.

След хистологично изследване на получените с един от двата метода материали пациентите се разделят на такива с

лимфопротиферативни и солидни неопластични заболявания. Последните от своя страна се групират като операбилни и неоперабилни.

При децата с лимфопротиферативни болести лечението продължава с химио-, лъче- и/или имунотерапия по утвърдените протоколи. При необходимост на последващ етап миниинвазивните хирургични техники могат да се приложат за хирургично рестадиране.

При пациентите с операбилни туморни формации следва да се обсъди радикално хирургично лечение или непосредствено след диагнозата, или след стабилизиране на виталните параметри при тези в увредено състояние. Останалите деца с неоперабилни солидни тумори подлежат на неoadювантна химио- и/или лъчетерапия и последваща преценка с методите на образната диагностика или second look хирургична намеса. Миниинвазивните техники предлагат възможност за осъществяване на минимално травматични и същевременно високо информативни second look оперативни намеси и преценка на по-нататъшното поведение на базата на резултатите от тях. При благоприятен ефект от лечението и преценка за възможност за радикално оперативно лечение, то може да се извърши едномонентно.

10. Статистико-математически методи

Всяко дете, включено в проучването се обработва чрез фиш с 37 показателя, съдържащи:

- общи данни - брой болни, пол, възраст;
- анамнестични данни - начало на заболяването, клинична картина, проведено лечение до постъпването в отделението;
- клинични данни - общ и локален статус;

- хематологични и биохимични изследвания – хемоглобин, хематокрит, левкоцити, тромбоцити, диференциално броене, СУЕ, СРР, КАС, туморни маркери;

- образно-диагностични изследвания – обзорно рентгеново изследване на бял дроб, трансторакална ехография, абдоминална ехография, КТ. При индикации - МРТ, PET;

- проведено лечение - срок, вид и брой на проведените химио- или имунотерапевтични курсове;

- оперативно лечение - срок на операцията, избор на оперативен метод, интраоперативна находка, конверсии, продължителност на оперативната намеса и патохистологична диагноза;

- следоперативен период - вид и продължителност на обезболяването, продължителност на дренажа, срокове на възстановяване на чревния пасаж, интра- и постоперативно кървене, усложнения, реоперации, болничен престой;

- изход от лечението - смъртност, срокове за осъществяване на радикална екстирпация на туморната формация.

Следоперативната болка се оценява в три възрастови групи като оценката и терапията се нанасят в 24-часов фиш.

Въвеждането на данните се извършва от автора на дисертационния труд. За обработка на материала и онагледяване на резултатите се използват графичните възможности на MS Word и Excel 2017.

За статистическа обработка на данните от проучването се използват:

- Дескриптивен анализ – таблично представяне на честотното разпределение на разглежданите признаци, разделени по групи за изследване;

- Вариационен анализ - изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване;

- Графичен анализ - за визуализиране на получените резултати;

- t-критерия на Стюдънт - параметричен тест за проверка на хипотези за различие между две независими извадки;

- Корелационен коефициент на Pearson – за измерване на степента на асоциация между две променливи.

- Екзактен тест на Фишер - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи;

- Тест χ^2 - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

Обработката на данни е извършена със статистически пакет IBM SPSS Statistics 25.0.

VI. РЕЗУЛТАТИ

1. Резултати при пациентите, подложени на иглена биопсия

Осъществен е ретро- и проспективен анализ на група от 15 деца, от които 9 момчета и 6 момичета. Средната възраст е 37.2 месеца/3г. и 1 мес. (1 месец – 16 години).

При 14 пациенти (93,3%) е извършена thru-cut биопсия под ехографски или КТ контрол и при 1 (6,7%) - тънкоиглена аспирационна биопсия.

Повишени извън референтни стойности туморни маркери са установени при 13 пациенти (86,7%) - всички са част от проспективният сегмент на проучването.

Във връзка с ограниченията на процедурата оперативно стадиране не е осъществявано при пациентите в групата.

Усложнения са наблюдавани в 2 случая (13,3%), като и в двата случая се касае за кървене в коремната кухина, регистрирано чрез ултразвуковите изследвания след процедурата и овладяно с консервативни средства (хемотрансфузии са извършени и в двата случая).

Следоперативно обезболяване по приетия в Клиниката протокол е осъществено при всички деца в ранния следоперативен период, като при 7 (46,7%) от тях се е наложило продължаване на прилагането на НСПВС в рамките на до 48 часа.

При 2 деца (13,3%) след хистологична верификация на материалите от туморната формация се е наложила промяна в работната диагноза.

Във връзка с особеностите на процедурата и съществените различия с оперативните техники данните за продължителост на процедурата (време в минути) са изключени от анализа.

Болничният престой следоперативно на пациентите в групата е бил средно $5,2 \pm 2,4$ дни (2 – 9). Общият болничен престой е бил средно $8,3 \pm 2,4$ дни (4 – 13).

Един пациент (6,7%) с хистологично верифициран нефробластом е проследен с оглед развитие на tumor spill феномен, като в рамките на 9-месечното проследяване такъв не е регистриран.

2. Резултати при пациентите, подложени на миниинвазивна биопсия и стадиране

Осъществен е ретро- и проспективен анализ на група, включваща 58 деца, от които 34 момчета и 24 момичета. Средната възраст е 9,4 години (1 месец – 19 години).

Осъществени са 60 миниинвазивни процедури (43 VATX и 17 лапароскопии).

Повишени извън референтни стойности туморни маркери са установени при 25 пациенти (43,1%) – 5 от ретроспективния сегмент на проучването и 20 от проспективния.

В 14 случая (24,1%) - 10 вътрегръдни и 4 вътрекоремни формации - на предшествващ етап е била осъществена биопсия на формацията с последваща хистологична верификация.

При 11 деца (19%) оперативната намеса е осъществена след провеждане на предоперативна химиотерапия, като времето от провеждането ѝ е вариало от 1 седмица до 10 месеца, средно 4,09 месеца. Благоприятен ефект от предоперативната химиотерапия е

регистриран в 9 от случаите, в 3 от тях клинична ремисия, а в останалите 6 – редукция на туморната формация.

В 6 случая (10,3%) – 3 VATX и 3 лапароскопии – е осъществена second look оперативна намеса, от тях 3 случая (5,2%) – 2 VATX и 1 лапаротомия с цел рестадиране.

При 14 деца (24,1%) – 7 след VATX и 7 след лапароскопия, след оперативната намеса и проведеното стадиране се е наложила промяна в предварително установения с методите на образната диагностика стадий.

Конверсиите в серията са били 11 (18,3%), от тях 8 (18,6%) – на VATX (7 към торакотомия и 1 към миниторакотомия) и 3 (17,7%) – на лапароскопия към лапаротомия. От описаните конверсии в торакоскопската група при 2 деца (4,7%) индикацията е била интраоперативно кървене и осъществяване на хирургична хемостаза, при 4 (9,3%) – намалена видимост и липса на достъп до формацията за осъществяване на биопсия и при останалите 2 (4,7%) – интраоперативна преценка на възможност за осъществяване на радикална резекция на формацията с последващо осъществяване на такава по отворен метод. В лапароскопската група една от конверсиите е индицирана от интраоперативно кървене и невъзможност за осъществяване на адекватна хемостаза лапароскопски, в 1 случай (5,9%) – намалена видимост и недостатъчно адекватен достъп до формацията, и в останалите 2 (11,8%) – преценка на възможност за радикална резекция и последващото ѝ осъществяване по отворен метод.

Интраоперативни усложнения са наблюдавани в 4 случая (6,7%) (3 в групата с извършен VATX и 1 в лапароскопската група) – във всички описани случаи се е касаело за кървене, като в 2 в торакоскопската група и 1 случай в лапароскопската група хемостаза е осъществена след конверсия в отворена процедура. В 1 случай във VATX групата се е отдало осъществяване на хирургична хемостаза с миниинвазивния

достъп. В никой от описаните случаи не се е наложила субституция с биопродукти интра- или постоперативно.

Един пациент (2,3%) в торакоскопската група е развил пневмоторакс в контралатералната плеврална кухина в ранния следоперативен период, поради което се е наложил дренаж.

Следоперативно обезболяване се е наложило при всички 60 процедури, при 11 (18,3%) от тях по приетия в Клиниката протокол НСПВС са прилагани в ранния следоперативен период, при 36 (60,0%) приложението на НСПВС е продължено за до 48-часов период и е било достатъчно за постигане на адекватна аналгезия, а при 13 деца (21,7%) са прилагани комбинации от слаби/силни опиоиди и НСПВС в рамките на до 48 часа следоперативно и продължаване на терапията с НСПВС за до 5 дни.

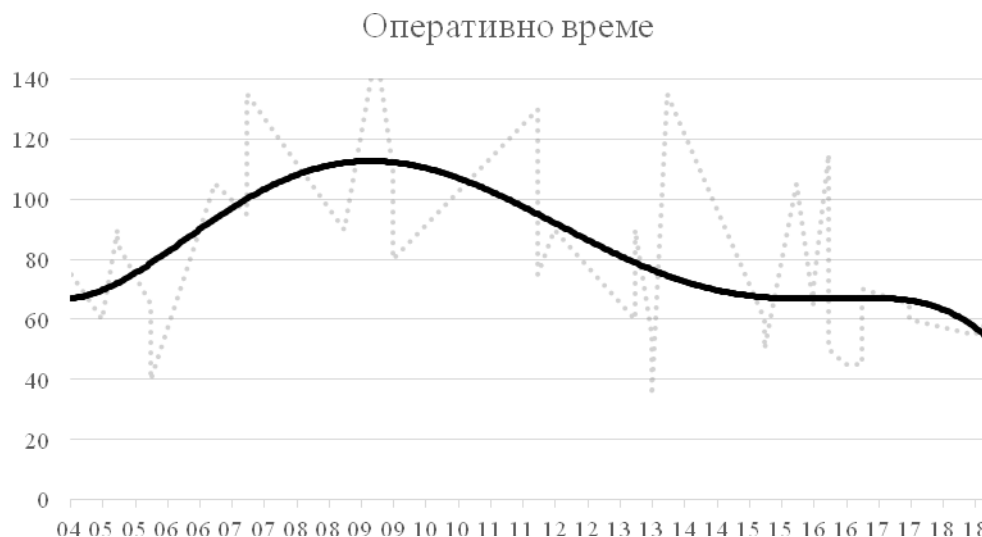
При 13 деца (22,4%) – 9 след VATX и 4 след лапароскопия, след хистологична верификация на материалите от туморната формация се е наложила промяна в работната диагноза.

Средната продължителност на дренажа във VATX групата (всички 43 процедури) е била 3,74 дни (1 – 19). В лапароскопската група дренаж на коремната кухина се е наложил в 12 случая (70,6%), като средната му продължителност е била 3.08 дни (2 – 5).

Средното време за възстановяване на чревния пасаж в групата, оперирани лапароскопски, е било $2.47 \pm 1,28$ дни (1 – 5).

Оперативното време във VATX групата е било средно $78,61 \pm 29,12$ минути (35 – 150). В групата с извършени лапароскопски процедури средното оперативно време е било $88,00 \pm 33,69$ минути (35 – 150). При анализа на оперативното време в двете групи са изключени оперативните времена на случаите, които са наложили конверсия.

На фиг. 11 е показана кривата на обучение в миниинвазивната група, като за целта са съпоставени оперативните времена (в минути) спрямо времето на извършването на процедурите (в години).



Фиг. 11 Крива на обучение

При интерпретирането на кривата на обучение в нашата клиника прави впечатление постепенното намаляване на оперативното време след двадесетата процедура, което е резултат, по-добър от представените в литературата, както за VATX, така и за лапароскопските процедури и може да се обясни с паралелното натрупване на опит с миниинвазивни оперативни намеси, индицирани от различни видове неонкологични заболявания в посочения период [30, 156].

Болничният престой следоперативно е бил средно $6,8 \pm 3,7$ дни (2 – 21). Общият болничен престой е бил средно $10,8 \pm 5,6$ дни (3 – 29).

Двама пациенти от торакоскопската група, биосирани по повод хистологично верифицирани белодробни метастази на нефробластом, са проследени постоперативно с оглед развитие на tumor spill феномен, като в рамките на, съответно 2- и 3-годишното проследяване, такъв не е регистриран. При 1 дете с тумор със смесена хистологична

характеристика (с компоненти на нефробластом и незрял тератом) – проследяване не се е наложило поради осъществената едноетапно радикална екстирпация на формацията след конверсия в лапаротомия.

3. Резултати при пациентите, подложени на отворена биопсия и стадиране

Осъществен е ретроспективен анализ на групата от 34 деца, от които 15 момчета и 19 момичета. Средната възраст е 5,5 г. (10 дни – 15 г.). Осъществени са 34 отворени оперативни намеси (16 торакотомии и 18 лапаротомии).

Повишени извън референтни стойности туморни маркери са установени при 8 пациенти, разгледани ретроспективно (23,5%).

В групата попадат само случаи, при които методът е използван за първично поставяне на диагнозата – пациенти, които не са подлагани на предходни биосии и/или не са получавали предоперативна химио- или лъчетерапия.

При 17 деца (50%) – 9 след торакотомия и 8 след лапаротомия – след оперативната намеса и проведеното стадиране се е наложила промяна в предварително установения с методите на образната диагностика стадий.

В групата пациенти, които са били подложени на торакотомия в 3 (18,8% от торакотомииите) случая е осъществена биопсия на туморната формация, като и в трите случая след хистологична верификация диагнозата е била лимфопролиферативен процес. В 8 случая (50%) е осъществена нерадикална екстирпация или парциална резекция на формацията, като при всички окончателната диагноза е била солиден тумор (6 с невробластом и 2 със сарком на Ewing). В останалите 5 случая (31,2%) солидни туморни формации са екстирпирани радикално (1 с медиастинална ентерогенна киста и 4 с медиастинални невробластоми).

В групата пациенти, които са били подложени на лапаротомия, в 3 (16,7% от лапаротомиите) случая е осъществена биопсия на туморната формация, като и в трите след хистологична верификация диагнозата е била лимфопролиферативен процес. В 3 случая (16,7%) е осъществена нерадикална екстирпация или парциална резекция на формацията, като при всичките окончателната диагноза е била солиден тумор (1 с инфламаторен псевдотумор на превезикалното пространство и 2 деца с невробластоми). В останалите 12 случая на солидни туморни формации (66,7%) те са екстирпирани радикално (1 с бенигнен псевдопапиларен панкреасен тумор, 6 с абдоминални/ретроперитонеални невробластоми, 3 с незрели яйчникови тератоми, 2 с нефробластоми).

Интраоперативни усложнения са наблюдавани в 2 (5,9%) случая (по един в двете групи) – кървене, овладяно хирургично интраоперативно. И в двата случая се е наложила субституция с биопродукти постоперативно.

В 2 случая (5,9%) в групата на торакотомиите са регистрирани усложнения в ранния следоперативен период – 2 случая на хилоторакс, овладян с консервативни средства и продължителен дренаж.

Следоперативно обезболяване се е наложило при всички 34 пациента по приетия в Клиниката протокол, при 23 (67,6%) приложението на НСПВС е продължено в рамките на 48 часа и е било достатъчно за постигане на адекватна аналгезия, а при 11 (32,4%) са прилагани комбинации от слаби/силни опиоиди и НСПВС – при 3 до 48 часа следоперативно, при 8 терапията е продължена с НСПВС до 5ти ден.

При 6 деца (17,6%) – 1 след торакотомия и 5 след лапаротомия – след хистологична верификация на материалите от туморната формация се е наложила промяна в работната диагноза.

Средната продължителност на дренажа във групата на торакотомииите (всички 16 процедури) е била 6.19 дни (2 – 33). При 2 пациенти голямата продължителност на дренажа (14 и 33 дни) се е наложила във връзка с лечението на хилоторакс, настъпил в ранния следоперативен период. В лапароскопската група дренаж на коремната кухина се е наложил в 10 случая, като средната му продължителност е била 4.30 дни (2 – 5).

Средното време за възстановяване на чревния пасаж в групата, оперирани с лапаротомии е било 2.72 ± 1.13 дни (1 – 5).

Оперативното време във групата на торакотомииите е било средно 163.75 ± 82.61 минути (35 – 360). В групата с извършени лапаротомии средното оперативно време е било 147.78 ± 68.88 минути (70 – 330).

Болничният престой следоперативно е бил средно $12,0 \pm 10,6$ дни (2 – 57). Общият болничен престой е бил средно $16.1 \pm 10,3$ дни (6 – 58).

При двамата пациенти в групата на лапаротомииите с нефробластоми проследяване за развитие на tumor spill феномен не се е наложило, поради осъществените радикални екстирпации на формациите.

4. Сравнителен анализ между групите

4.1 Демографски показатели

Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на разпределението по пол в трите сравнявани групи.

Табл. 1 Разпределение по пол

Пол		МИТ	Иглени	Отворени	Общо	X ²	df	p
Мъже	N	34	9	15	58			

	%	58.6%	60%	44.1%	54.2%	2.052	2	0,358
Жени	N	24	6	19	49			
	%	41.4%	40%	55.9%	45.8%			
Общо	N	58	15	34	107			
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%			

Не се установява статистически значима разлика по отношение на пола между групите на миниинвазивните и иглените процедури.

Табл. 2 Разпределение по пол – МИТ и иглени

Пол		МИТ	Иглени	Общо	X ²	df	p
Мъже	N	34	9	43	0.009	1	0,923
	%	58.6%	60%	58.9%			
Жени	N	24	6	30			
	%	41.4%	40%	41.1%			
Общо	N	58	15	73			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на пола между групите на миниинвазивните и отворените процедури.

Табл. 3 Разпределение по пол – МИТ и отворени

Пол		МИТ	Отворени	Общо	X ²	df	p
Мъже	N	34	15	49	1.811	1	0,178
	%	58.6%	44.1%	53.3%			
Жени	N	24	19	43			
	%	41.4%	55.9%	46.7%			
Общо	N	58	34	92			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Установява се статистически значима разлика по отношение на възрастовото разпределение между пациентите, при които са приложени миниинвазивни и иглени техники. В групата на иглените процедури най-голям е броят на пациентите във възрастовите групи 0-1 година и 1-3 години. Последното може да се обясни с преобладаването на надбъбречните и чернодробни тумори в кърмаческа и ранна детска възраст, както популационно, така и в представената серия (7 невробластома – 46,7% и 4 хепатобластома – 26,7%). Последните във връзка с анатомичното си разположение и по-малкия обем на коремната кухина при пациентите в посочената група са по-често стенодопирни и достъпни за биопсия перкутанно. В групата на миниинвазивните процедури значимо превалират пациентите на възраст 3-7 години и 12-19 години, като в предучилищна възраст се установява висока честота на ембрионалните тумори, които както при медиастинална, така и при коремна локализация по-често са разположени в дълбочина и рядко имат контакт с гръдната или коремна стена. В групата на пациентите в юношеска възраст попадат предимно пациенти с лимфопролиферативни

процеси, локализирани преимуществено в преден и среден медиастиnum, разположени в дълбочина и само при много големи размери стенодопирни.

Табл. 4 Разпределение по възраст – МИТ и иглени

Възраст		МИТ	Иглени	Общо	X ²	df	p
0-1 години	N	2	6	8			
	%	3.4%	40%	11.0%			
1-3 години	N	6	4	10			
	%	10.3%	26.6%	13.7%			
3-7 години	N	17	3	20			
	%	29.4%	20%	27.4%			
7-12 години	N	9	1	10			
	%	15.5%	6.7%	13.7%			
12-19 години	N	24	1	25			
	%	41.4%	6.7%	34.2%			
Общо	N	58	15	73			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Наблюдава се статистически значима разлика по отношение на възрастовото разпределение и между пациентите, при които са приложени миниинвазивни и отворени техники. В групата на миниинвазивните процедури значимо превалират пациентите на възраст 3-7 години и 12-19 години, докато в групата, оперирани с отворени техники най-голям е броят на пациентите във възрастовите групи 0-1

година и 3-7 години. Във втората, ретроспективно анализирана група, не може да се определи причината за такова разпределение, но следва да се има предвид, че при значителна част от пациентите основна индикация за извършване на оперативна намеса не е било извършването на биопсия, а вероятното извършване на първична резекция на формацията.

Табл. 5 Разпределение по възраст – МИТ и отворени

Възраст		МИТ	Отворени	Общо	X ²	df	p
0-1 години	N	2	7	9			
	%	3.4%	20.7%	9.8%			
1-3 години	N	6	5	11			
	%	10.3%	14.7%	12.0%			
3-7 години	N	17	10	27			
	%	29.4%	29.4%	29.3%			
7-12 години	N	9	6	15			
	%	15.5%	17.6%	16.3%			
12-19 години	N	24	6	30			
	%	41.4%	17.6%	32.6%			
Общо	N	58	34	92			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

4.2 Предоперативни фактори

Установява се статистически значима разлика по отношение на разпределението по локализация на туморната формация между групите,

при които са приложени миниинвазивни и иглени техники. В групата на миниинвазивните процедури по-голям е броят на пациентите с вътрегръдни/медиастинални туморни формации, докато в групата подложени на иглени биопсии значимо превалират вътрекоремните формации.

В групата на иглените биопсии всички пациенти с изключение на един са били с вътрекоремни тумори, което може да се обясни с превалирането на надбъбречни невробластоми и хепаробластоми в нея, както и на медиастиналните тумори сред вътрегръдните в епидемиологичен план в посочената възраст. Последните рядко са досъпни за перкутанните методи поради дълбокото си разположение в гръдния кош, както и поради значимите рискове от засягане на жизнено важни анатомични структури при иглени биопсии на паравертебрални задномедиастинални формации (каквито са най-често стенодопирните вътрегръдни тумори в детската възраст). Преобладаването на гръдните формации в миниинвазивната група е във връзка с големия брой лимфопрлиферативни процеси при пациентите в нея. Последните са индицирани за хистологична верификация преди започване на лечението и не подлежат на резекция, както първично, така и на последващ етап. В допълнение те най-често са разположени в дълбочина в гръдния кош, което ги прави неподходящи за иглено интервениране.

Табл. 6 Локализация – МИТ и иглени

Локализация		МИТ	Иглени	Общо	X ²	df	p
Гръден кош	N	41	1	42	19.994	1	<0.001
	%	70.7%	6.7%	57.5%			
Коремна кухина	N	17	14	31			
	%	29.3%	93.3%	42.5%			

Общо	N	58	15	73			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Също статистически значима разлика се наблюдава по отношение на разпределението по локализация на туморната формация между групите, подложени на миниинвазивни и отворени оперативни намеси. В групата на миниинвазивните процедури по-голям е броят на пациентите с вътрегръдни/медиастинални туморни формации, докато в групата на отворените техники се наблюдава почти равномерно разпределение на пациентите по описания фактор, което отразява голямото разнообразие на видовете тумори в тази ретроспективно разгледана група.

Табл. 7 Локализация – МИТ и отворени

Локализация		МИТ	Отворени	Общо	X ²	df	p
Гръден кош	N	41	16	57	5.078	1	0.024
	%	70.7%	47.1%	62.0%			
Коремна кухина	N	17	18	35			
	%	29.3%	52.9%	38.0%			
Общо	N	58	34	92			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

4.3 Интраоперативни показатели

По отношение на дела на радикалните намеси се установява статистически значима разлика между групата с пациенти, оперирани торако- и лапароскопски и групата пациенти, оперирани по отворени методи. В групата на миниинвазивните техники преобладават нерадикалните оперативни намеси, докато в групата на отворените

методи съотношението между радикални и нерадикални оперативни намеси е равно. Последното може да се интерпретира във връзка с основните индикации за осъществяване на оперативна намеса в двете групи. Докато в първата, на минимално инвазивните намеси, основна индикация е получаването на материал за хистологична верификация от тумора и едноетапно стадиране под визуален контрол, то във втората, на отворените техники, в преобладаващата част от случаите индикация е едноетапното извършване на биопсия и при възможност първична резекция на формацията.

Табл. 8 Радикалност – МИТ и отворени

Радикалност		МИТ	Отворени	Общо	X ²	df	p
Да	N	4	17	21			
	%	6.7%	50.0%	22.3%			
Не	N	56	17	73			
	%	93.3%	50.00%	77.7%			
Общо	N	60	34	94			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

По отношение на дела на конверсиите между VATX и лапароскопската група в случаите, оперирани по повод лимфопролиферативен процес не се наблюдава статистически значима разлика.

Табл. 9 Конверсии – лимфопролиферативн заболявания

Конверсия		VATX	ЛС	Общо	X ²	df	p
да	N	4	0	4			

	%	15.4%	0.0%	12.9%	0.923	1	0.337
не	N	22	5	27			
	%	84.6%	100.0%	87.1%			
Общо	N	26	5	31			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

По отношение на дела на конверсиите между VATX и лапароскопската група в случаите, оперирани по повод солиден неопластичен процес също не се установява статистически значима разлика.

Табл. 10 Конверсии – солидни тумори

Конверсия		VATX	ЛС	Общо	X ²	df	p
да	N	4	3	7	0.000	1	1.000
	%	26.7%	25.0%	25.9%			
не	N	11	9	21			
	%	73.3%	75.0%	74.1%			
Общо	N	15	12	27			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Установява се статистически значима разлика между оперативните времена при групите, подложени на VATX биопсия със стадиране (от групата са изключени оперативните времена на процедурите, наложили конверсия) и торакотомия. Във VATX групата оперативното време е $78,61 \pm 29,12$ (min 35 – max 150) минути, докато в групата на торакотомии е 163.75 ± 82.61 (min 35 – max 360) минути.

Интерпретацията на последното налага да се отбележи възприетата в Клиниката за изминалия период тактика и високият дял на радикалните и нерадикални екстирпации в групата на отворените техники (13 = 81,3% от 16 процедури). При такъв тип радикални оперативни намеси оперативното време е очаквано по-дълго в сравнение с преобладаващите в торакоскопската група биопсии.

Табл. 11 Оперативно време – VATX и торакотомии

Показател	Процедура	N	Mean	Median	Min	Max	SD	p
Оперативно време	VATX	36	78.61	70.00	35.00	150.00	29.121	<0.001
	Торакотомия	16	163.75	155.00	35.00	360.00	82.614	

Статистически значима разлика се установява и между оперативните времена при групите, подложени на лапароскопска биопсия със стадиране (от групата са изключени оперативните времена на процедурите, наложили конверсия) и лапаротомия. В лапароскопската група оперативното време е $88,00 \pm 33,69$ (min 35 – max 150) минути, докато в групата на лапаротомии е 147.78 ± 68.88 (min 70 – max 330) минути. Причина за разликата и при посоченият сравнителен анализ е по-голямата продължителност на лапаротомии с радикална и нерадикална хирургична екстирпация (15 = 83,3% от 18 оперативни намеси) в отворената група в сравнение с лапароскопските биопсии, съчетани с визуална оценка на стадий и резектабилност.

Табл. 12 Оперативно време – ЛС и лапаротомии

Показател	Процедура	N	Mean	Median	Min	Max	SD	p
Оперативно време	ЛС	15	88.00	90.00	35.00	150.00	33.690	0.021
	Лапаротомия	18	147.78	132.50	70.00	330.00	68.882	

4.4 Следоперативни показатели

Не се наблюдава статистически значима разлика между дела на процедурите, завършили с промяна в работната диагноза след хистологична верификация на материалите, получени с трите метода.

Табл. 13 Промяна в диагнозата

Промяна в диагнозата		МИТ	Иглени	Отворени	Общо	X ²	df	p
да	N	13	2	6	21			
	%	22.4%	13.3%	17.6%	19.6%			
не	N	45	13	28	86			
	%	77.6%	87.7%	82.4%	80.4%			
Общо	N	58	15	34	107			
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%			

По отношение на дела на пациентите с промяна на работната диагноза след хистологична верификация на получения материал не се наблюдава статистически значима разлика между групите на пациентите с лимфопролиферативни и солидни неопластични заболявания.

Табл. 14 Промяна в диагнозата – солидни и лимфопролиферативни процеси

Промяна в диагнозата		Солидни	Лимфо-пролиферативни	Общо	X ²	df	p
да	N	10	11	21			
	%	14.3%	29.7%	19.6%			

не	N	60	26	86	3.660	1	0.056
	%	85.7%	70.3%	80.4%			
Общо	N	70	37	107			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

В дела от пациентите с лимфопролиферативни заболявания, при които е настъпила промяна в работната диагноза след миниинвазивна или отворена процедура не се установява статистически значима разлика.

Табл. 15 Промяна в диагнозата – лимфорпролиферативни заболявания

Промяна в диагнозата		МИТ	Отворени	Общо	X ²	df	p
да	N	9	2	11	0.045	1	0.833
	%	29.0%	33.3%	29.7%			
не	N	22	4	26			
	%	71.0%	66.7%	70.3%			
Общо	N	31	6	37			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

В дела от пациентите със солидни неопластични процеси, при които е настъпила промяна в работната диагноза след миниинвазивна, иглена или отворена процедура не се установява статистически значима разлика.

Табл. 16 Промяна в диагнозата – солидни тумори

Промяна в диагнозата		МИТ	Иглени	Отворени	Общо	X ²	df	p
да	N	4	2	4	10	0.017	2	0.991
	%	14.8%	13.3%	14.3%	14.3%			
не	N	23	13	24	60			
	%	85.2%	86.7%	85.7%	85.7%			
Общо	N	27	15	28	70			
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%			

Наблюдава се статистически значима разлика между дела на пациентите, при които е настъпила промяна в стадия, верифициран с образните методи между групата, стадирана миниинвазивно и групата, стадирана с отворени методи. В групата на миниинвазивните методи превалят пациентите без промяна в стадия, докато в групата, стадирана отворено пациентите с промяна в стадия и тези без са разпределени поравно. Обяснение в случая може да бъде потърсено както в по-добрите възможности за палпаторната оценка на лимфни колектори, бял и черен дроб при верифицирането на метастатични лезии при отворените процедури, така и на по-големите възможности на широкия хирургичен достъп по отношение на визуална оценка на разположени в дълбочина анатомични области.

Табл. 17 Промяна в стадия

Промяна в стадия		МИТ	Отворени	Общо	X ²	df	p
да	N	14	17	31	6.417	1	0.011
	%	24.1%	50.0%	33.7%			
не	N	44	17	61			

	%	75.9%	50.0%	66.3%			
Общо	N	58	34	92			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Не се наблюдава статистически значима разлика между дела на интра- и постоперативните усложнения при сравнение между VATX и лапароскопиите в миниинвазивната група, както и при сравнение между торако- и лапаротомиите в групата на отворените методи.

Табл. 18 Усложнения – МИТ и отворени

Усложнения		да	не	Общо	X ²	df	p
VATX	N	4	39	43	0.187	1	0.666
	%	44.5%	45.9%	45.7%			
ЛС	N	1	16	17			
	%	11.1%	18.8%	18.1%			
ТТ	N	3	13	16	1.421	1	0.233
	%	33.3%	15.3%	17.0%			
ЛТ	N	1	17	18			
	%	11.1%	20.0%	19.2%			
Общо	N	9	85	94			
	%	100.0%	100.0%	100.0%			

Статистически значима разлика не се наблюдава и при сравнение между дела на интра- и постоперативните усложнения между VATX и

торакотомииите, както и при сравнение между лапароскопиите и лапаротомииите в двете групи.

Табл. 19 Усложнения – вътрегръдни и вътрекоремни тумори

Усложнения		да	не	Общо	X ²	df	p			
ВАТХ	N	4	39	43	0.995	1	0.318			
	%	44.5%	45.9%	45.7%						
ТТ	N	3	13	16						
	%	33.3%	15.3%	17.0%						
ЛС	N	1	16	17				0.002	1	0.967
	%	11.1%	18.8%	18.1%						
ЛТ	N	1	17	18						
	%	11.1%	20.0%	19.2%						
Общо	N	9	85	94						
	%	100.0%	100.0%	100.0%						

При сравнение на трите групи не се наблюдава статистически значима разлика по отношение честотата на интра- и постоперативното кървене.

Табл. 20 Кървене

Кървене		ВАТХ	ЛС	Иглени	Общо	X ²	df	p
да	N	3	1	2	6			
	%	7.0%	5.9%	13.3%	8.0%			

не	N	40	16	13	69	0.744	2	0.689
	%	93.0%	94.1%	86.7%	92.0%			
Общо	N	43	17	15	75			
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%			

По отношение на потребностите от аналгезия постоперативно се установява статистически значима разлика при разпределението в групите. Всички пациенти в трите групи са получили НСПВС в ранния следоперативен период като част от възприетия в Клиниката протокол за постоперативно обезболяване. При всички пациенти в групата на отворените методи се е наложило продължаване на приложението на НСПВС самостоятелно или в комбинация с други аналгетици до 5ти ден следоперативно. В групата на иглените продължително обезболяване (НСПВС до 48 часа след намесата) се е наложило при малко по-малко от половината пациенти. В групата на миниинвазивните процедури преобладават пациентите, при които се е наложила продължителна аналгезия (НСПВС самостоятелно или в комбинация с други аналгетици до 5ти следоперативен ден).

Табл. 21 Следоперативно обезболяване

Продължителна аналгезия постоперативно		МИТ	Иглени	Отворени	Общо	X ²	df	p
Да	N	49	7	34	90			
	%	81.7%	46.7%	100.0%	82.6%			
Не	N	11	8	0	19	22.167	2	<0.001
	%	18.3%	53.3%	0.0%	17.4%			

Общо	N	60	15	34	109			
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%			

По отношение на времето за възстановяване на чревния пасаж не се наблюдава статистически значима разлика между пациентите, оперирани лапароскопски и по отворен метод.

Табл. 22 Възстановяване на чревен пасаж

Показател	Процедура	N	Mean	Median	Min	Max	SD	p
Пасаж	МИТ	17	2.47	2.00	1.00	5.00	1.179	0.523
	Отворени	18	2.72	3.00	1.00	5.00	1.127	

Не се наблюдава статистически значима разлика между групите, оперирани миниинвазивно и по отворен метод по отношение на продължителността на дренажа на гръден и коремен кош.

Табл. 23 Продължителност на дренаж - плеврален

Показател	Процедура	N	Mean	Median	Min	Max	SD	p
Дренаж – гръден кош	МИТ	43	3.74	3.00	1.00	19.00	3.922	0.113
	Отворени	16	6.19	4.00	2.00	33.00	7.687	

Табл. 24 Продължителност на дренаж - корем

Показател	Процедура	N	Mean	Median	Min	Max	SD	p
Дренаж – коремна кухина	МИТ	12	3.08	2.50	2.00	5.00	1.311	0.067
	Отворени	10	4.30	4.50	2.00	7.00	1.636	

По отношение на продължителността на следоперативния и общия болничен престой не се наблюдава статистически значима разлика между групите, подложени на иглени и миниинвазивни процедури. Между групата на миниинвазивните и отворените техники се установява статистически значима разлика и по двата показателя, като продължителността на болничния престой следоперативно и общо е по-голяма в групата на отворените техники. При интерпретацията на последното следва да се отбележи, че по-краткият болничен престой постоперативно в представената група потвърждава едно от основните предимства на миниинвазивните пред отворените техники, цитирани в литературата. Той е свързан както с по-малката париетална травма, така и със споменатия по-рано по-малък обем на хирургичните намеси в миниинвазивната група.

Табл. 25 Болничен престой

Показател	Процедура	N	Mean	Median	Min	Max	SD	p
Болничен престой - следоперативно	Иглени	15	5.20	5.00	2.00	9.00	2.426	0.128
	МИТ	60	6.75	6.00	2.00	21.00	3.690	
	МИТ	60	6.75	6.00	2.00	21.00	3.690	0.001
	Отворени	34	2.72	9.00	2.00	57.00	10.610	
Болничен престой - общ	Иглени	15	8.33	9.00	4.00	13.00	2.440	0.101
	МИТ	60	10.82	10.00	3.00	29.00	5.631	
	МИТ	60	10.82	10.00	3.00	29.00	5.631	0.002
	Отворени	34	16.12	13.00	6.00	58.00	10.274	

VII. ОБСЪЖДАНЕ

Анализирайки поотделно влиянието на отделните демографски и предоперативни фактори върху избора на процедура, както и влиянието на типа на избраната техника върху всеки един от описаните интра- и постоперативни показатели ние правим опит за комплексна оценка на мястото и стойността на всеки един от методите в цялостния подход към диагнозата и хирургичното лечение на педиатричните неопластични процеси. Такъв индивидуализиран подход би позволил извършване на процедура, която предлага най-добър достъп до формацията при минимална травматичност, като същевременно остава най-малко инвазивна, с най-малък риск от усложнения, при минимално оперативно време, време за възстановяване на чревен пасаж и за дренаж, най-кратък болничен престой и максимална информативност [156].

Съществува статистически значима разлика между отделните групи по отношение на възрастовото разпределение ($p < 0.001$ при сравнение между миниинвазивните и иглените и $p = 0.032$ между миниинвазивните и отворените). В групата на иглените биопсии се наблюдава значителен превес на пациентите на възраст 0 – 1 години и 1 – 3 години, причината за което е преобладаването на надбъбречните и чернодробни тумори (7 невробластома – 46,7% и 4 хепатобластома – 26,7%), които във връзка с анатомичното си разположение са по-често достъпни за биопсия перкутанно, без значими рискове от засягане на жизнено важни структури. Последното наблюдение може да се интерпретира и като израз на типичната, докладвана в литературата, по-висока честота на описаните тумори в кърмаческа и ранната детска възраст [56, 136, 150]. Сред другите причини са по-малкият обем на коремната кухина при пациентите под 3-годишна възраст, което прави по-вероятно стенодопирното разположение на формациите и затруднява в пространствен аспект извършването на лапароскопските процедури [32, 156]. Солидните тумори в групата обикновено попадат в групите с нисък

риск (при пациентите под 1 г.) и висок риск (1 – 3 г.) при извършването на стратификация на риска преди започване на лечението на базата на възрастта си и в по-малка степен на базата на стадирането на процеса, което намалява относително стойността на хирургичното стадиране и отличава иглените техники като по-подходящи и достатъчно информативни в описаните групи [32, 136]. Следва да се добави и стремежът към максимално щадящ подход при лечението на най-малките пациенти. В групата на миниинвазивните процедури преобладават пациентите, попадащи в групите 3 – 7 и 12 – 19 години. В първата група (3 – 7 г.) се установява висока честота на ембрионалните солидни тумори, които както при медиастинална, така и при коремна локализация обикновено са по-дълбоко разположени и нямат контакт с гръдната или коремната стена [32, 56]. Те изискват прецизно стадиране с оглед извършване на стратификация на риска, който в тази възрастова група в по-малка степен е зависим от възрастта. Определянето на рисковите групи е от ключово значение при избора на химио-, лъче- и имунотерапевтични протоколи. Във втората преобладаваща група – 12 – 19 г. – попадат предимно пациенти с лимфопролиферативни процеси, най-често с локализация в преден и среден медиастинум, които са дълбоко разположени и само при много големи размери са стенодопирни [56]. В последния случай често се касае за увредени пациенти, при които рискът от възникване на кървене, съчетан с липса на възможности за осъществяване на хемостаза под директен визуален контрол, е неоправдан [156]. В ретроспективно разгледаната група на отворените методи най-много са били пациентите от 0 – 1 и 3 – 7 години, като в случая не може да се определи причината за такова разпределение. Важно е да се има предвид, че при голяма част от пациентите в тази група основна индикация за хирургичната намеса не е било получаването на биопсичен материал, а вероятното извършване на първична резекция на формацията [136].

По отношение на разпределението на пациентите по локализация на формацията, изследвана с един от трите методи се наблюдава статистически значима разлика между трите групи ($p < 0.001$ между МИТ и иглените и $p = 0.024$ между МИТ и отворените), като в групата на иглените процедури всички пациенти с изключение на един са били с вътрекоремни туморни формации. Това може да се обясни както с превалирането на надбъбречни невробластоми и хепатобластоми в описаната група, така и на медиастиналните туморни формации сред вътрегърдните в епидемиологичен план в детската възраст. Последните рядко са достъпни за перкутанен достъп, поради разположението си дълбоко в гърдната клетка и поради значимите рискове от засягане на жизнено важни структури при иглено интервениране на паравертебрално задномедиастинално разположени формации (последните най-често са стенодопирни сред медиастиналните тумори). В групата на мининиивазивните методи преобладават гърдните формации, като фактор е и големият брой на лимфопролиферативните процеси в описаната група. Последните са индицирани за биопсия и не се обсъждат за резекция преди започване на лечението. Поради по-честото разположение в преден и среден медиастинум на вътрегърдните лимфопролиферативни заболявания те са подходящи за биопсия и оглед/стадиране с VATX [144, 156]. Разпределението по локализация в ретроспективно анализираната група на отворените методи е почти по равно между гърден кош и коремна кухина.

При разглеждането на разпределението по дял на радикалните оперативни намеси се наблюдава статистически значима разлика между мининиивазивната и отворената група ($p < 0.001$). В групата на отворените техники при половината пациенти е осъществена радикална оперативна намеса, докато в мининиивазивната група такава е постигната в едва 6,7% (4 случая) след конверсия. Обяснение за описаната разлика са индикациите за оперативна намеса при пациентите в двете групи, както и новоприетият в Клиниката протокол за поведение. В групата,

подложена на миниинвазивни оперативни намеси основна индикация е получаването на биопсичен материал и хистологичната верификация на тумора преди започване на лечението, докато в ретроспективно разгледаната група, подложени на отворени операции индикация е получаването на биопсичен материал и радикална или нерадикална екстирпация при възможност, при осъществен вече широк хирургичен достъп. Следва да се отбележи, че всички 4 радикални екстирпации в миниинвазивната група са извършени след конверсия в торако- или лапаротомия, при тях възможността за извършване на радикална оперативна намеса е установена под визуален контрол и впоследствие постигната след осигуряване на достатъчно широк хирургичен достъп. При пациентите подложени само на биопсия е приложен максимално щадящ подход след визуална оценка на възможностите за разширяване на оперативната намеса и рисковете, свързани с такъв подход [144, 183, 150].

По отношение на дела на конверсиите между VATX и лапароскопската група в случаите, оперирани по повод лимфопролиферативен процес не се наблюдава статистически значима разлика ($p = 0.337$), като във VATX групата при 15,4% (4 деца) се е наложила конверсия към торакотомия, което е диапазона, цитиран в литературата [25, 57, 141, 156] (Табл. 26). При лапароскопиите конверсии при пациентите с лимфопролиферативни заболявания не са се налагали, което е резултат, съобщаван в литературата [157, 188] (Табл. 1). По отношение на дела на конверсиите между VATX и лапароскопската група в случаите, оперирани по повод солиден туморен процес също не се наблюдава статистически значима разлика ($p = 1.000$). Във VATX групата процентът е 26,7% (4 случая), а в лапароскопската група – 25% (3 деца), което се доближава до съобщаваните в литературата (Табл. 26). Относително по-ниската честота на конверсиите в групата пациенти с лимфопролиферативни заболявания може да бъде обяснена с описаните вече особености на диагностично-лечебните

протоколи при тях. Те са индицирани за провеждане на биопсия и хистологична верификация преди започване на лечението, но не подлежат на радикална хирургична екстирпация. В обсъжданите случаи индикация за преминаване към конверсия е била намалена видимост и ограничен достъп до формацията с или без кървене. От друга страна близо половината конверсии при пациентите със солидни тумори са предприети след преценка на резектабилността на процеса и с оглед извършване на радикална екстирпация.

Табл. 26

	Брой процедури (%)	Индикации	Конверсии (%)	Усложнения
Spurbeck 2004 [183]	49 VATX (43,4%)	7 оглед 40 биопсия/резекция на белодробна лезия 2 лечение на усложнения	14 (28,6%)	2 интраоперативна десатурация 1 интраоперативно кървене
	64 ЛС (56,6%)	27 диагноза/оглед 7 резекция 30 лечение на усложнения	4 (6,3%)	2 хематом на черен дроб 1 нараняване на черво
Metzelder 2007 [144]	25 VATX (27,8%)	14 биопсия/стадиране 11 резекция	5 (20%)	1 интраоперативно кървене
	65 ЛС (72,2%)	41 биопсия/стадиране 24 резекция	16 (24,6%)	1 хематом на черен дроб 2 интраоперативно кървене
Leclair 2008 [130]	45 ЛС (100,0%)	45 резекция	4 (8,9%)	1 чревна обструкция поради инкарцерация на черво в троакарна инцизия 1 исхемия на

				бъбрек 1 ранев абсцес
Fraga 2012 [178]	17 VATX (100,0%)	17 резекция	0 (0,0%)	2 синдром на Хорнер
Phelps 2018 [156]	8 VATX (30,8%)	8 резекция	0 (0,0%)	Без усложнения
	17 ЛС (65,4%)	17 резекция	0 (0,0%)	Без усложнения
	1 цистоскопия (3,8%)	1 резекция	0 (0,0%)	Без усложнения
Детска Хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ 2020	43 VATX (71,7%)	43 биопсия/стадиране	8 (18,6%)	3 интраоперативно кървене 1 контралатерален пневмоторакс
	17 ЛС (28,3%)	17 биопсия/стадиране	3 (17,6%)	1 интраоперативно кървене

В представената извадка се наблюдава статистически значима разлика между оперативните времена при групите, подложени на VATX биопсия със стадиране (от групата са изключени оперативните времена на процедурите, наложили конверсия) и торакотомия ($p < 0.001$). Във VATX групата оперативното време е било $78,61 \pm 29,12$ минути, докато в групата на торакотомииите е 163.75 ± 82.61 минути. Разликата може да бъде обяснена с възприетата в Клиниката за изминалия период тактика и високия дял на радикалните и нерадикални екстирпации (13 = 81,3% от 16 процедури) в групата на торакотомииите и по-голямото оперативно време при такава оперативна намеса. Статистически значима разлика се наблюдава и между оперативните времена при лапароскопиите (в групата са изключени времената на процедурите, наложили конверсия) и лапаротомииите в миниинвазивната и групата на отворените процедури ($p = 0.021$). При първите времето е било $88,00 \pm 33,69$ минути, докато при вторите е било 147.78 ± 68.88 минути. Обяснението и при това сравнение може да бъде потърсено в по-голямата продължителност на лапаротомииите с радикална или нерадикална екстирпация (15 = 83,3% от 18 оперативни намеси). Друг фактор при интерпретацията на различията в оперативното време при миниинвазивните и отворените оперативни

методи е времето, отделено за осигуряване на достъпа (отваряне на гръдната, респ. коремната кухина) и за възстановяването на целостта на тъканите (затварянето им), което е по-голямо при отворените хирургични техники. Последното е едно от предимствата на миниинвазивния достъп и предполага по-кратка продължителност на анестезията [15, 178, 203].

При разглеждане на резултатите в трите групи не се намира статистически значима разлика между дела на процедурите, наложили промяна в работата диагноза след хистологична верификация на материалите ($p = 0.688$), такава не се наблюдава и между групите на пациенти със солидни и лимфопролиферативни туморни процеси ($p = 0.056$), както и между трите метода поотделно при лимфопролиферативните ($p = 0.833$) и солидните тумори ($p = 0.991$).

В настоящото проучване се установява висока чувствителност, специфичност и позитивна предиктивна стойност на трите метода при диагнозата на неопластичните процеси при децата:

- 100% чувствителност, специфичност и позитивна предиктивна стойност при иглените методи.
- По 100% чувствителност и специфичност и 97,1% позитивна предиктивна стойност в групата на отворените техники (при един пациент след хистологична верификация на препаратите е диагностицирана ентерогенна киста на медиастинома, интраоперативно интерпретирана като солидна туморна формация).
- В миниинвазивната група се установява 98,3% чувствителност – при един пациент от ретроспективния сегмент на проучването се е наложила повторна процедура поради невъзможност за получаване на достатъчно материал за хистологично изследване при първата, 100% специфичност и

96,7% позитивна предиктивна стойност – при двама пациенти от проспективния сегмент на проучването, подложени на second look оперативни намеси хистологично е установена фиброза на мястото на установената туморна формация при липса на туморни клетки в изследваните материали.

Тези резултати позволяват при избора на подходяща техника за получаване на биопсичен материал да се вземат под внимание в по-голяма степен пери- и интраоперативните фактори, водещи до по-малка травма и съкратено време за възстановяване при отлична чувствителност, специфичност и позитивна предиктивна стойност на избрания метод.

При сравнение на групата на миниинвазивните и отворените методи се наблюдава статистически значима разлика между дела на случаите, при които е настъпила промяна в стадия на процеса, верифициран с методите на образната диагностика предоперативно ($p = 0.011$). В отворената група делът е 50%, докато при минимално инвазивните намеси е 24,1%. Последното може да се обясни по-големите възможности на отворените методи при палпаторната оценка на лимфните области и бял и черен дроб при търсене на малки, по-дълбоко разположени метастатични лезии, както и получаване на материал от суспектните области във връзка със съответно по-доброто тактилно усещане и по-широкия хирургичен достъп [101]. Последният е свързан освен с особеностите на типа оперативна намеса, и с по-големия дял на радикалните оперативни намеси сред отворените, което предполага щателна експлорация и възможност за по-информативен оглед след отстраняване на първичната формация и представяне на нодалните области.

Не се наблюдава статистически значима разлика между дела на усложненията при сравнение, както на VATX и лапароскопиите ($p = 0.666$), така и торако- и лапаротомиите ($p = 0.233$), VATX и

торакотомииите ($p = 0.318$) и лапароскопиите и лапаротомииите ($p = 0.967$). В усложненията са включени случаите с интра- и постоперативно кървене. При сравнение на дела на последните между VATX, лапароскопиите и иглените групи също не се наблюдава статистически значима разлика ($p = 0.689$). Както по отношение усложненията, така и по отношение на кървенето по време на и след процедурите резултатите в миниинвазивната група са в рамките на съобщаваните в литературата [25, 72, 144, 156, 178, 198] (Табл. 26). Посочените данни позволяват при избора на техника за биопсия да се вземат предвид факторите, водещи до по-малка травматичност, по-голяма сигурност и по-кратко време за възстановяване на пациентите при сравним риск от възникване на интра- и следоперативни усложнения.

При сравнение на трите групи се наблюдава статистически значима разлика ($p < 0.001$) по отношение на потребностите от продължаване на аналгезията след стандартното по приетия в Клиниката протокол в ранен следоперативен период. Най-голям е процентът на пациентите, наложили продължително обезболяване следоперативно в групата на отворените методи (100% от децата са получили обезболяване – НСПВС за период от 48 часа или комбинации от НСПВС и други аналгетици до 5 дни след намесата), следва миниинвазивната група (81,7% или 49 случая) и най-малък е този процент в групата на иглените биопсии (46,7% или 7 случая, получили НСПВС до 48 часа след намесата). Последното отличава иглените биопсии като най-безболезнен метод сред изследваните, като при разглеждане на резултатите е важно да се имат предвид ограничените възможности на иглените методи по отношение оценката на туморната формация (оглед, тактиленост, липса на информативност по отношение на стадия), произлизащи от минималната париетална травма. Относително по-ниският дял на пациентите, наложили аналгезия в групата на миниинвазивните техники и по-специално на децата, наложили приложение на комбинации от обезболяващи средства за по-дълъг период (13 деца или 21,7%)

потвърждава съществената роля на по-малката париетална травма при миниинвазивните техники.

При сравнение на миниинвазивната и отворената група (лапароскопии и лапаротомии) не се наблюдава статистически значима разлика във времето за възстановяване на чревния пасаж ($p = 0.523$).

Такава не се наблюдава и по отношение на продължителността на дренажа, както на плевралната ($p = 0.113$), така и на перитонеалната кухина ($p = 0.067$). Последните два показателя се отразяват непосредствено върху комфорта на пациентите следоперативно и липсата на значима разлика предполага избор на други параметри, свързани с него, при сравнение на миниинвазивните и отворените методи.

При сравнение на миниинвазивната и иглената група не се намира статистически значима разлика по отношение на следоперативния ($p = 0.128$) и общия болничен престой ($p = 0.101$) – $5,2 \pm 2,4$ дни и съответно $8,3 \pm 2,4$ дни при иглените и $6,8 \pm 3,7$ дни и съответно $10,8 \pm 5,6$ дни при миниинвазивните методи. При сравнението на миниинвазивните с отворените методи по посочените показатели се установява статистически значима разлика ($p = 0.001$ за следоперативния и $p = 0.002$ за общия), като и следоперативния и общия болничен престой при отворените е значително по-голям, съответно $12,0 \pm 10,6$ и $16,1 \pm 10,3$ дни. Това позволява да се отличат иглените и миниинвазивните техники, като налагащи по-кратък болничен престой от конвенционалните отворени техники, което подобно на по-рано цитираните показатели се отразява на комфорта на пациентите, а също и на възможността за по-ранно започване на последващите етапи на лечението при пациентите с онкологични заболявания (химио-, лъчетерапия и др.) [15, 150, 178, 203].

На база на данните от настоящото проучване правят впечатление значими предимства на иглените биопсични техники, особено във връзка с комфорта на пациентите (минимална париетална травма и като

последствие от нея намалени потребности от аналгезия), както и по-бързото възстановяване (кратък болничен престой следоперативно и общо). Техниката се отличава и с отлични чувствителност и специфичност в диагностичен аспект, както и с нисък процент на усложненията. Съществуват, обаче, и съществени недосагъци на метода, най-съществен от които е липсата на директен визуален контрол и възможност за оценка на формацията в хода на процедурата. Последното прави метода неприложим при стадирането на туморите, а описаните методи с промяна в стадия на процеса (при миниинвазивните и отворени техники), както и мястото на стадия при избор на най-подходящия терапевтичен протокол насочват вниманието към особено голямата тежест на този фактор при подбора на биопсична техника.

В настоящото проучване данните, показващи намалени потребности от аналгезия, по-кратко оперативно време и по-кратък болничен престой при миниинвазивната група при сравнение с класическите отворени техники са очакван резултат, но представляват подкрепено с факти потвърждение на очакванията на детските хирурзи, и в частност на екипа ни, в тази насока [159].

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на малигнените неопластични процеси в детската възраст търпи постоянно динамично развитие, особено в последните десетилетия. Това води до по-добри резултати по отношение преживяемост и качество на живот на пациентите, но и променя значително подхода към тази група патологични процеси, променяйки ролята на всеки един от етапите в диагностично-лечебния процес [15]. Налагането на индивидуализирани химио-, лъче- и имунотерапевтични

протоколи предполага поставянето на окончателна хистологична диагноза преди започване на лечението като задължителен елемент и поставя нови предизвикателства пред детската онкологична хирургия [136].

Минимално инвазивните методи се налагат в рутинната практика, както като метод за получаване на материал за хистологична верификация, така и за интраоперативно стадиране под директен визуален контрол [178]. Диагнозата и стадия на процеса са компоненти и от съвременните алгоритми за стратификация на риска, които в голяма степен определят поведението при всеки отделен пациент. Друг аспект на промяната на цялостния диагностично-лечебен процес са и добрите резултати от съвременните протоколи за неоадювантна химио-, лъче- и имунотерапия, които позволяват извършване на радикалното хирургично лечение на солидните тумори при значително редуцирана формация и в тази връзка при по-малък риск от развитие на усложнения [57, 136].

Миниинвазивните хирургични техники, макар и в период на утвърждаване в подхода на диагностика и лечение на педиатричните тумори, остават метод, в подкрепа на който липсват рандомизирани проучвания в литературата и наличните изследвания по проблема представляват серии с малък брой на пациентите и разглеждат разнородни негови аспекти [71, 78, 80, 135, 138, 142, 144, 156, 178]. Те показват отлични резултати, но липсата на достатъчен обем на данните предполага насочени усилия за провеждане на качествени и задълбочени анализи на мястото на метода в детската онкохирургия. В тази връзка следва да се отбележи, че подобно на съобщените в литературата и настоящото изследване има като недостатък ограничения брой на пациентите.

IX. ИЗВОДИ

Сравнителният анализ между използването на иглени, миниинвазивни и отворени техники при диагнозата и стадирането на гръдните и коремни неопластичните процеси в детската възраст показва:

1. Индикации за провеждането на миниинвазивна биопсия и стадиране има при деца с тумори, разположени в дълбочина в гръдния

кош и коремната кухина, при наличие на усложнени туморни формации, както и при увредени предоперативно пациенти с повишен риск от кървене.

2. Минимално извазивните хирургични методи (ВАТХ и лапароскопия) могат да се използват като рутинна техника в диагностиката и стадирането на вътрегръдните и вътрекоремни тумори в детската възраст, като са изведени основни индикации и контраиндикации за приложението им.

3. Изготвеният в Клиниката диагностично-лечебен алгоритъм е с доказана практическа приложимост при пациенти със съмнение за неопласичен процес с първична или метастатична локализация в гръден кош, гръдна стена, коремна кухина или коремна стена.

4. Миниивазивните техники (ВАТХ и лапароскопия) са свързани с:

- Адекватна визуална оценка на наличната патология и евентуалните интраоперативни усложнения, както и преценка за извършване на едноетапно хирургично лечение.
- По-кратко оперативно време от отворените методи (торакотомия и лапаротимия).
- По-кратък болничен престой от отворените методи и сравним с иглените.
- Предимство пред отворените методи по отношение на следоперативната болка и продължителността на периода на възстановяване. Сравними резултати по тези показатели с иглените биопсични техники.
- Сравним дял на усложненията и интраоперативно кървене с иглените и отворените методи.
- Сравнима и много висока чувствителност, специфичност и позитивна предиктивна стойност по отношение на диагнозата с

другите два метода и по отношение на стадия с отворените техники – 98,3% чувствителност, 100% специфичност и 96,7% позитивна предиктивна стойност за миниинвазивните техники.

5. Ефективността на миниинвазивните техники при деца с гръдни и коремни неопластични процеси е сравнима с отворените методи, но има съществени предимства по отношение на по-кратки оперативно време и болничен престой и по-малката париетална травма.

6. Кривата на обучение при миниинвазивните биопсии на гръдни и коремни тумори в нашата клиника показва прогресивно намаляване в оперативното време след двадесетата процедура.

IX. ПРИНОСИ

С научно-теоретичен характер:

1. За първи път в България е извършен подробен съвременен литературен обзор върху възможностите, които миниинвазивните хирургични техники предлагат в диагностично-лечебния процес по отношение на онкологичните

заболявания с торакална и абдоминална локализация в детската възраст.

2. За първи път в България са обобщени актуални литературни данни за чувствителност, специфичност, възможности и основни недостатъци на образните методи и иглените биопсични техники в диагностиката на туморните процеси в гръдния кош и коремната кухина в педиатричната популация.

С научно-приложен характер:

1. Въведени са минимално инвазивните хирургични методи (ВАТХ и лапароскопия) като рутинна техника в диагностиката и стадирането на вътрегръдните и вътрекоремни тумори в детската възраст, като сме извели основни индикации и контраиндикации за приложението им.
2. Въведен е диагностично-лечебен алгоритъм при пациенти със съмнение за неопласичен процес с първична или метастатична локализация в гръден кош, гръдна стена, коремна кухина или коремна стена.
3. Определени са индикации за провеждането на миниинвазивна биопсия и стадиране при деца – с тумори, разположени в дълбочина в гръдния кош и коремната кухина, при наличие на усложнени туморни формации, както и при увредени предоперативно пациенти с повишен риск от кървене.
4. Потвърдени са по-краткото оперативно време и постоперативен и общ болничен престой при ВАТХ и лапароскопията в сравнение с отворените хирургични техники (торакотомия и лапаротомия).
5. Потвърдени са намалените потребности от аналгезия следоперативно след извършване на минимално инвазивни

биопсии със стадиране в сравнение със същите след отворена хирургична намеса.

6. Потвърдена е сравнимата ефективност и безопасност на миниинвазивните техники с отворените методи, при съществени предимства на първите по отношение на минимална париетална травма и възможност за по-ранно започване на последващите етапи на лечението при педиатричните пациенти с онкологични заболявания.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Василев К. и кол. Лапароскопска пилоро-съхраняваща панкреатикодуоденектомия - първи случай / К. Vasilev, V. Kyosev, M. Dontcheva, G. Kotashev, P. Ivanov, E. Belokonski, G. Grigorov, V.

Hristova. // Endourol. i min. invaz. hir., 1, 2013, N 2, ISSN 1314-846X, с. 50-56

2. Велев Г. и кол. Ен блок лапароскопска сигмоидектомия, салпингоаднексектомия в ляво и частична резекция на пикочен мехур при напреднал карцином на сигмата / G. Velev, P. Gribnev, G. Todorov, G. Dapri. // Khirurgiia, 69, 2013, N 2, ISSN 0450-2167, с. 38-43

3. Велковски И. и кол. Ехокардиография при тумори на медиастинума в детската възраст / I. Velkovski, R. Drebov, O. Brankov. // Rentgenol. i radiol., 45, 2006, N 1, ISSN 0486-400X, с. 28-34

48. Генадиев Цв. Лапароскопска радикална простатектомия / Tzv. Genadiev. // URONET, 6, 2007, N 2, ISSN 1312-1960, с. 11-15

4. Генадиев Цв. Лапароскопска тазова лимфна дисекция при карцином на простатата / Tzv. Genadiev. // URONET, 7, 2008, N 2, ISSN 1312-1960, с. 5-14

5. Генов Й., Попхристова Е. Чернодробна биопсия за хистологично изследване - индикации и изисквания към метода / J. Genov, E. Popchristova. // Diagnost. i ter. ultrazv., 12, 2004, N 2, ISSN 1310-1153, с. 67-70

6. Дребов Р., В. Михайлова, О. Бранков, И. Христозова, М. Каменова. Хиперплазия на тимуса /Thymic rebound phenomenon / у дете с остеогенен сарком – случай. Спешна медицина Vol. 11, 2003, № 1 стр. 13 – 15

7. Друди Ф. и кол. Съчетана образна диагностика (ултразвук, компютърна томография, венозна урография) в оценката на бъбречните тумори и тумороподобни образувания / F. Drudi, G. Capanna, R. Poggi, R. Occhiato, A. Bozzao, E. Iannicelli, R. di Nardo, R. Passariello. // Rentgenol. i radiol., 33, 1994, N 2, ISSN 0486-400X, с. 5-14

8. Иванов П. и кол. Лапароскопска срещу отворена резекция при ректален карцином - проспективен анализ / P. Ivanov, K. Vasilev, G. Kotashev, G. Grigorov, V. Kiossev, V. Hristova. // Khirurgiia, 69, 2013, N 1, ISSN 0450-2167, с. 23-29

9. Кирилова И., Ковачев С. Лапароскопия в диагностиката на първичен карцином на маточна тръба – клиничен случай., Endourol. I min. invaz. Hir., 4, 2016, N2, 87-91.

10. Киров К. и кол. Усложнения след лапароскопска и открита хирургия при болните с колоректален рак / K. Kirov, G. Kobakov. // MD, 92, 2016, N 2, ISSN 1312-4471, с. 84-86

11. Кръстев Н. и кол. Бенигнени тумори на черния дроб (хемангиом и аденом) - роля и място на лапароскопията с лапароскопска ехография / N. Krastev, N. Grigorov, R. Mitova, J. Genov, S. Stoynov. // Iz opita zdravn. zavedeniia. MP, 30, 1999, N 2, ISSN 0323-9233, с. 28-35

12. Кръстев Н. и кол. Лапароскопия и лапароскопска ехография в диагностиката и стадирането на гастроинтестиналните карциноми / N. Krastev, N. Grigorov, P. Popov, L. Tankova, R. Mitova. // Khirurgiia, 49, 1996, N 2, ISSN 0450-2167, с. 39-42

13. Лехотска В. и кол. Диагностична точност на образните методи ултразвук, компютърна томография и магнитнорезонансна томография в процеса на диагностициране и стадиране на овариалните тумори. Корелация с хистопатологичния анализ / V. Lehotska, S. Ivanova. // Rentgenol. i radiol., 43, 2004, N 4, ISSN: 0486-400X, с. 278-286

14. Матов Н. и кол. Компютъртомографска диагностика на неврогенните тумори на медиастинума в детската възраст / N. Matev, R. Drebov, I. Tzandev, V. Mikhaylova, O. Brankov. // Rentgenol. i radiol., 38, 1999, N 4, ISSN 0486-400X, с. 24-29

15. Михайлов Н. и кол. Сравнителни резултати на лапароскопска с отворена радикална нефректомия при бъбречноклетъчен карцином T1-T2 NoMo. *Endourol. I min. invaz. Hir.*, 4, 2016, N2, 24-27.
16. Петков Р. и кол. Ехографски контролирана режещ тип биопсия при медиастинални лезии / R. Petkov, Y. Yamakova, E. Petkova, Tz. Minchev, G. Yankov, D. Petrov. // *Diagnost. i ter. ultrazv.*, 20, 2012, N 2-3, ISSN 1310-1153, с. 92-98
17. Петков Р. и кол. Ехографски контролирана режещ тип биопсия при периферни пулмонални формации / R. Petkov, D. Petrov. // *Diagnost. i ter. ultrazv.*, 18, 2010, N 2, ISSN 1310-1153, с. 78-84
18. Петков Р. и кол. Ехографски контролирана режещ тип биопсия при плеврални лезии / R. Petkov, Y. Yamakova, E. Petkova, T. Minchev, G. Yankov, D. Petrov. // *Torakalna meditsina*, 4, 2012, N 2, ISSN 1313-9827, с. 8-15
19. Петков Р. и кол. Място на ехографски контролираната режещ тип биопсия в интервенционалната диагностика на периферни пулмонални лезии / R. Petkov, D. Valev, D. Kostadinov, V. Kirkov, Ya. Slavova, Y. Yamakova, Tz. Minchev, D. Petrov. // *Diagnost. i ter. ultrazv.*, 22, 2014, N 2-3, ISSN 1310-1153, с. 64-70
20. Присадов Г. и кол. Диагностично-терапевтичен подход при пациенти с новооткрити солитарни периферни белодробни тумори / G. Prisadov, A. Uchikov, K. Velker, H. Valiman, K. Murdzhev, V. Uzunova. // *Khirurgiia*, 68, 2012, N 1, ISSN 0450-2167, с. 5-12
21. Присадов Г. и кол. VATS при пациенти със солитарни периферни белодробни тумори / G. Prisadov, A. Uchikov, K. Atliev, G. Paskalev, I. Dimitrov, P. Bonev, A. Batashki. // *Khirurgiia*, 66, 2010, N 4-5, ISSN 0450-2167, с. 5-9

22. Стойнова В. Диагностична точност на мултидетекторната КТ колонография с интравенозно контрастиране за предоперативно TN стадирание на колоректалния карцином / V. Stoynova. // *Rentgenol. i radiol.*, 47, 2008, N 3, ISSN 0486-400X, с. 200-204
23. Чакалова, Г.. Лапароскопска хирургия в онкогинекологията / G. Chakalova. // *Onkologiya*, 37, 2009, N 2, ISSN 0369-7649, с. 2-7
24. Щърбанов И. и кол. Ултразвукова диференциална диагноза на най-честите злокачествени тумори с абдоминална локализация в детската възраст / I. Shturbanov, D. Bobev, N. Grigorov. // *Diagnost. i ter. ultrazv.*, 1, 1993, N 2, ISSN 1310-1153, с. 83-86
25. Abdelhafeez A, Ortega-Laureano L, Murphy AJ, Davidoff AM, Fernandez-Pineda I, Sandoval JA. Minimally Invasive Surgery in Pediatric Surgical Oncology: Practice Evolution at a Contemporary Single-Center Institution and a Guideline Proposal for a Randomized Controlled Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019 Aug;29(8):1046-1051.
26. Abramson SJ, Price AP. Imaging of pediatric lymphomas. *Radiol Clin North Am*. 2008 Mar;46(2):313-38
27. Acker SN, Bruny JL, Garrington TP, Partrick DA. Minimally invasive surgical techniques are safe in the diagnosis and treatment of pediatric malignancies. *Surg Endosc*. 2014 Aug 27.
28. Acord M, Shaikh R. Predictors of diagnostic success in image-guided pediatric soft-tissue biopsies. *Pediatr Radiol*. 2015 Sep;45(10):1529-34.
- 29 Ambros PF, Ambros IM; SIOP Europe Neuroblastoma Pathology, Biology, and Bone Marrow Group. Pathology and biology guidelines for resectable and unresectable neuroblastic tumors and bone marrow examination guidelines. *Med Pediatr Oncol*. 2001 Dec;37(6):492-504.

30. Arad T, Levi-Faber D, Nir RR, Kremer R. [The learning curve of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for lung lobectomy--a single Israeli center experience]. *Harefuah*. 2012 May;151(5):261-5, 320.

31. Aslam A, Spicer RD: Needle track recurrence after biopsy of non-metastatic Wilms' tumor. *Pediatr Surg Int* 1996;11: 416-417.

32. Avanzini S, Faticato MG, Crocoli A, Virgone C, Viglio C, Severi E, Fagnani AM, Cecchetto G, Riccipetroni G, Nocchioli B, Leva E, Sementa AR, Mattioli G, Inserra A. Comparative retrospective study on the modalities of biopsying peripheral neuroblastic tumors: a report from the Italian Pediatric Surgical Oncology Group (GICOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2017 May;64(5).

33. Avanzini S, Faticato MG, Sementa AR, Granata C, Martucciello G, Pio L, Prato AP, Garaventa A, Bisio G, Montobbio G, Buffa P, Mattioli G. Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. *Eur J Pediatr Surg*. 2017 Apr;27(2):166-170.

34. Ayar D, et al: Needle-track metastasis after transthoracic needle biopsy. *J Thorac Imaging* 1998;13:2-6.

35. Azagra JS, Ibanez-Aguirre JF, Goergen M, *et al*. Long-term results of laparoscopic extended surgery in advanced gastric cancer: a series of 101 patients. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53: 304–308.

36. Bagley CM Jr, Roth JA, Thomas LB, Devita VT Jr. Liver biopsy in Hodgkin's disease. Clinicopathologic correlations in 127 patients. *Ann Intern Med*. 1972 Feb;76(2):219-25.

37. Bhatnagar S, Sarin YK. Scope and limitations of minimal invasive surgery in practice of pediatric surgical oncology. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2010 Oct;31(4):137-42.

38. Boutros J, Bond M, Beaudry P, Blair GK, Skarsgard ED. Case selection in minimally invasive surgical treatment of neuroblastoma. *Pediatr Surg Int*. 2008 Oct;24(10):1177-80.

39. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Feb;176(2):289-96.
40. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Feb;188(2):586-92.
41. Brown J, Perilongo G, Shafford E, Keeling J, Pritchard J, Brock P, Dicks-Mireaux C, Phillips A, Vos A, Plaschkes J. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma-- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer.* 2000 Jul;36(11):1418-25.
42. Buck J, Reiser U, Heuck F. Computed tomography of the adrenal glands. *Eur J Radiol.* 1982 Feb;2(1):52-9.
43. Buentzel J, Straube C, Heinz J, Roeber C, Beham A, Emmert A, Hinterthaler M, Danner BC, Emmert A. Thymectomy via open surgery or robotic video assisted thoracic surgery: Can a recommendation already be made? *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(24):e7161.
44. Cabezalí Barbancho D¹, Guerrero Ramos F, López Vázquez F, Aransay Bramtot A, Gómez Fraile A. Laparoscopic approach for Wilms tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014 Feb;24(1):22-5.
45. Cabrera Chamorro CC, Caicedo Paredes CA, Portillo Bastidas EA, Pantoja Chamorro FI, Villamil Giraldo CE, Chávez Betancourt G, Zarama Márquez RA. [Diagnosis and management in pediatric patients with ovarian masses]. *Cir Pediatr.* 2018 Aug 3;31(3):134-139.
46. Cahill, AM, Baskin KM, Kaye RD, Fitz CR, Towbin RB. CT-guided percutaneous lung biopsy in children. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15: 955–960.

47. Callery MP, Swanson RS. Laparoscopic staging of intraabdominal malignancy. In: Eubanks WS, Swanstrom LL, Soper NJ, Leonard M. Mastery of laparoscopic surgery. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 1999, 73-83
48. Catellani B, Acciuffi S, Biondini D, Ceccarelli PL, Cacciari A, Gelmini R. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy in children. *JLS*. 2014 Jul-Sep;18(3).
49. Chan KW, Lee KH, Tam YH, Yeung CK. Minimal Invasive Surgery in Pediatric Solid Tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2007;17:817–20.
50. Chen MK, Schropp KP, Lobe TE. Complications of minimal- access surgery in children. *J Pediatr Surg*. 1996; 31: 1161– 1165.
51. Cognat M, Papathanassiou Z, Gomel V. Laparoscopy in infants and adolescents. *J Reprod Med*. 1974 Jul;13(1):11-2.
52. Cohen MD, Bugaieski EM, Haliloglu M, Faught P, Siddiqui AR. Visual presentation of the staging of pediatric solid tumors. *Radiographics*. 1996 May;16(3):523-45.
53. Cohen MB, Bottles K, Ablin AR, Miller TR. The use of fine-needle aspiration biopsy in children. *West J Med*. 1989; 150: 665–667.
54. Conn HO. Percutaneous versus peritoneoscopic liver biopsy. *Gastroenterology*. 1972 Dec;63(6):1074-5.
55. Connolly BL, et al: CT-guided percutaneous needle biopsy of small lung nodules in children. *Pediatr Radiol* 1999;29: 342-346
56. Coran AG, Adzick NS, Krummel TM et al. *Pediatric Surgery, Seventh Edition*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012, 397-422.

57. Crehuet Gramatyka D, Gómez-Chacón Villalba J, Cortés Sáez J, Marco Macián A, Vila Carbó JJ. Minimally invasive surgery of neural tumors in childhood. *Cir Pediatr*. 2018 Aug 3;31(3):140-145.
58. Cribbs RK, Wulkan ML, Heiss KF, Gow KW. Minimally invasive surgery and childhood cancer. *Surg Oncol*. 2007 Nov;16(3):221-8.
59. David M. Parham, Dale A. Ellison. Rhabdomyosarcomas in Adults and Children: An Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: October 2006, Vol. 130, No. 10, pp. 1454-1465.
60. Derek J. Roebuck. Assessment of malignant liver tumors in children. *Cancer Imaging*. 2009; 9(Special issue A): S98–S103.
61. Diament MJ, Stanley P, Taylor S. Percutaneous fine needle biopsy in pediatrics. *Pediatr Radiol*. 1985; 15: 409–411.
62. Draeghici IM, Luca DC, Popescu MD and Draeghici L. Technological update of the video-endoscopic approach of the diagnosis and staging of tumors in children. *Rom J Morphol Embryol* 2014, 55(2 Suppl):597-602
63. Drut, Ricardo MD, CCPM; Drut, Rosa Mónica MD, CCPM; Pollono, Daniel MD; Tomarchio, Silvia MD; Ibáñez, Osvaldo MD; Urrutia, Azucena MD; Ripoll, María Cecilia Fine-Needle Aspiration Biopsy in Pediatric Oncology Patients: A Review of Experience With 829 Patients (899 Biopsies). *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. July 2005 - Volume 27 - Issue 7 - pp 370-376
64. Duarte RJ, Dénes FT, Cristofani LM, Srougi M. Laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Jun;9(6):753-61.
65. Duarte RJ, Dénes FT, Cristofani LM, Odone-Filho V, Srougi M. Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumour after chemotherapy. *BJU Int*. 2006 Jul;98(1):155-9.

66. Ehrlich PF, Newman KD, Haase GM, Lobe TE, Wiener ES, Holcomb GW. Lessons learned from a failed multi-institutional randomized controlled study. *J Pediatr Surg.* 2002;37:431–6.

67. Emre Ş, Özcan R, Bakır AC, Kuruğöğlü S, Çomunoğlu N, Şen HS, Celkan T, Tekant GT. Adrenal masses in children: Imaging, surgical treatment and outcome. *Asian J Surg.* 2019 Apr 5.

68. Epelman M¹, Chikwava KR, Chauvin N, Servaes S. Imaging of pediatric ovarian neoplasms. *Pediatr Radiol.* 2011 Sep;41(9):1085-99.

69. Esposito C, Giurin I, Iaquinto M, Escolino M, Salerno MC, De Filippo G, Savanelli A, Settimi A, Cigliano B. Laparoscopy or retroperitoneoscopy for pediatric patients with adrenal masses? *Minerva Pediatr.* 2015 Dec;67(6):525-8.

70. Esposito C, Lima M, Mattioli G, Mastroianni L, Riccipetioni G, Monguzzi G, Zanon G, Cecchetto G, Settimi A, Jasonni V; Italian Society of Videosurgery in Infancy. Thoracoscopic surgery in the management of pediatric malignancies: a multicentric survey of the Italian Society of Videosurgery in Infancy. *Surg Endosc.* 2007 Oct;21(10):1772-5. Epub 2007 Mar 14.

71. Ezekian B, Englum BR, Gulack BC, Rialon KL, Kim J, Talbot LJ, Adibe OO, Routh JC, Tracy ET, Rice HE. Comparing oncologic outcomes after minimally invasive and open surgery for pediatric neuroblastoma and Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Jan;65(1).

72. Fascetti-Leon F, Scotton G, Pio L, Beltrà R, Caione P, Esposito C, Mattioli G, Saxena AK, Sarnacki S, Gamba P. Minimally invasive resection of adrenal masses in infants and children: results of a European multi-center survey. *Surg Endosc.* 2017 Nov;31(11):4505-4512.

73. Fahey FH, Palmer MR, Strauss KJ, Zimmerman RE, Badawi RD, Treves ST. Dosimetry and adequacy of CT-based attenuation correction for pediatric PET: phantom study. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):96-104.
74. Federico SM, Spunt SL, Krasin MJ, Billup CA, Wu J, Shulkin B, Mandell G, McCarville MB. Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1128-34.
75. Fernández-Pineda I, Cabello R, García-Cantón JA, Pérez-Bertolez S, Tuduri I, Ramírez G, Márquez C, de Agustín JC. Fine-needle aspiration cytopathology in the diagnosis of Wilms tumor. *Clin Transl Oncol*. 2011 Nov;13(11):809-11.
76. Feussner H, Omote K, Fink U, Walker SJ, Siewert JR. Pretherapeutic laparoscopy staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy*, 1999, 31(5):342-347
77. Fletcher JA, Kozakewich HP, Hoffer FA, et al. Diagnostic relevance of clonal cytogenetic aberrations in malignant soft tissue tumors. *N Engl J Med*. 1991; 324: 436–443.
78. Fraga J.C., Rothenberg S., Kiely E., Pierro A. Video-assisted thoracic surgery resection for pediatric mediastinal neurogenic tumors. *J. Pediatr. Surg*. 2012;47:1349–1353.
79. Fricke BL, Donnelly LF, Frush DP, Yoshizumi T, Varchena V, Poe SA, Lucaya J. In-plane bismuth breast shields for pediatric CT: effects on radiation dose and image quality using experimental and clinical data. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Feb;180(2):407-11.
80. Fuchs J. The role of minimally invasive surgery in pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int*. 2015 Mar;31(3):213-28.
81. Garcia C, Bandaru V, Van Nostrand D, Chennupati S, Atkins F, Acio E, Kulkarni K, Majd M. Effective reduction of brown fat FDG uptake by

controlling environmental temperature prior to PET scan: an expanded case series. *Mol Imaging Biol.* 2010 Dec;12(6):652-6.

82. Garrett KM, Fuller CE, Santana VM, Shochat SJ, Hoffer FA. Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. *Cancer.* 2005 Aug 1;104(3):644-52.

83. Göbel U, Calaminus G, Schneider DT, Schmidt P, Haas RJ; MAKEI and MAHO Study Groups of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology, and the SIOP CNS GCT Study Group Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie.* 2002 Feb;25(1):14-22.

84. Godzinski J, Graf N, Audry G. Current concepts in surgery for Wilms tumor--the risk and function-adapted strategy. *Eur J Pediatr Surg.* 2014 Dec;24(6):457-60.

85. Gómez-Chacón Villalba J, Rodríguez Caraballo L, Marco Macián A, Segarra Llado V, Vila Carbó JJ. Minimally Invasive Surgery in Pediatric Oncology. Tertiary center experience. *Cir Pediatr.* 2015 Jul 20;28(3):105-110.

86. Gonzalez-Campora R: Fine needle aspiration cytology of soft tissue tumors. *Acta Cytol* 2000;44:337-343

87. Goo HW. Regional and whole-body imaging in pediatric oncology. *Pediatr Radiol.* 2011 May;41 Suppl 1:S186-94. Epub 2011 Apr 27.

88. Gow KW, Chen MK; New Technology Committee, Barnhart D, Breuer C, Brown M, Calkins C, Ford H, Harmon C, Hebra A, Kane T, Keshen T, Kokoska ER, Lawlor D, Pearl R. American Pediatric Surgical Association New Technology Committee review on video-assisted thoracoscopic surgery for childhood cancer. *J Pediatr Surg.* 2010 Nov;45(11):2227-33.

89. Grace Chia-yu Hsu Yang and Liang-Che Tao *Transabdominal Fine-Needle Aspiration Biopsy: A Colour Atlas and Monograph, Second Edition: A book review.* *CytoJournal* 2008;5:11

90. Granata C, Magnano G. Computerized tomography in pediatric oncology. *Eur J Radiol.* 2013 Jul;82(7). Epub 2011 Dec 29.
91. Green DM. The evolution of treatment for Wilms tumor. *J Pediatr Surg.* 2013 Jan;48(1):14-9.
92. Grieg ED, Gray AC: Lymphatic glands in sleeping sickness. *BMJ* 1904;1:1252.
93. Grosfeld JL, O'Neill JA Jr., Fonkalsrud EW, Coran AG et al. *Pediatric Surgery, Sixth Edition.* Mosby Inc., Philadelphia, 2006, 397-422.
94. Guimaraes AC, et al: Computed tomography-guided needle biopsies in pediatric oncology. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1066-1068.
95. Günther RW, Kelbel C, Lenner V. Real-time ultrasound of normal adrenal glands and small tumors. *J Clin Ultrasound.* 1984 May;12(4):211-7.
96. Günther RW. Sonography of adrenal gland diseases. *Radiologe.* 1986 Apr;26(4):174-80.
97. Haddad FS, Somsin AA: Seeding and perineal implantation of prostatic cancer in the track of the biopsy needle: Three case reports and a review of the literature. *J Surg Oncol* 1987;35:184-191.
98. Hagendoorn J, Nota CLMA, Borel Rinkes IHM, Molenaar IQ. Robotic pancreatoduodenectomy for a solid pseudopapillary tumor in a ten-year-old child. *Surg Oncol.* 2018 Dec;27(4):635-636.
99. Hassan SF, Mathur S, Magliaro TJ, Larimer EL, Ferrell LB, Vasudevan SA, Patterson DM, Louis CU, Russell HV, Nuchtern JG, Kim ES. Needle core vs open biopsy for diagnosis of intermediate- and high-risk neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg.* 2012 Jun;47(6):1261-6.
100. Hatzinger M, Kwon ST, Langbein S, Kamp S, Häcker A, Alken P. Hans Christian Jacobaeus: Inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *J Endourol.* 2006;20:848–50.

101. Heaton TE, Hammond WJ, Farber BA, Pallos V, Meyers PA, Chou AJ, Price AP, LaQuaglia MP. A 20-year retrospective analysis of CT-based pre-operative identification of pulmonary metastases in patients with osteosarcoma: A single-center review. *J Pediatr Surg.* 2017 Jan;52(1):115-119.

102. Helmberger T. K., Ros P. R., Mergo P. J., Tomczak R., Reiser M. F. Pediatric liver neoplasms: a radiologic–pathologic correlation. *European Radiology.* August 1999, Volume 9, Issue 7, pp 1339-1347

103. Hoffer FA. Magnetic resonance imaging of abdominal masses in the pediatric patient. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005 Aug;26(4):212-23.

104. Hoffer FA, Shamberger RC, Kozakewich H. Percutaneous chest biopsies in children. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1990; 13:32–35.

105. Hoffer FA, Gianturco LE, Fletcher JA, Grier HE. Percutaneous biopsy of peripheral primitive neuroectodermal tumors and Ewing's sarcomas for cytogenetic analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162: 1141–1142.

106. Holcomb GW, 3rd, Tomita SS, Haase GM, Dillon PW, Newman KD, Applebaum H, et al. Minimally invasive surgery in children with cancer. *Cancer.* 1995;76:121–8.

107. Holcomb GW. Indications for Minimally Invasive Surgery in Pediatric Oncology. *Pediatr Endosurg Innovative Tech.* 2001;5:299–303.

108. Hsu TC. Intra-abdominal lesions could be missed by inadequate laparoscopy. *Am Surg.* 2008;74:824–6.

109. Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC. PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2004 Mar;34(3):190-8.

110. Hugosson CO, Nyman RS, Cappelen-Smith JM, Akhtar M, Hugosson C. Ultrasound-guided biopsy of abdominal and pelvic lesions in children. a comparison between fine-needle aspiration and 1.2 mm-needle core biopsy. *Pediatr Radiol.* 1999; 29: 31–36.

111. Ionescu S, Andrei B, Filip S, Nicoara DC. The role of minimally invasive surgery in the diagnosis and treatment of tumors in children. *Chirurgia (Bucur)*. 2008 Sep-Oct; 103(5):503-8
112. Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Yamamoto K, Hanada R, Imaizumi S. Surgical treatment for abdominal neuroblastoma in the laparoscopic era. *Surg Endosc*. 2001 Jul;15(7):751-4.
113. Iwanaka T, Arai M, Kawashima H, Kudou S, Fujishiro J, Imaizumi S, Yamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, Aihara T, Kishimoto H. Endosurgical procedures for pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int*. 2004 Jan;20(1):39-42.
114. Iwanaka T, Arai M, Yamamoto H, Fukuzawa M, Kubota A, Kouchi K, Nio M, Satomi A, Sasaki F, Yoneda A, Ohhama Y, Takehara H, Morikawa Y, Miyano T. No incidence of port-site recurrence after endosurgical procedure for pediatric malignancies. *Pediatr Surg Int*. 2003 May;19(3):200-3.
115. Iwanaka T, Kawashima H, Uchida H. The laparoscopic approach of neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg*. 2007 Nov;16(4):259-65.
116. Javid PJ, Lendvay TS, Acierno S, Gow KW. Laparoscopic nephroureterectomy for Wilms' tumor: oncologic considerations. *J Pediatr Surg*. 2011 May;46(5):978-82.
117. Jelinek JS, Murphey MD, Welker JA, et al. Diagnosis of primary bone tumors with image-guided percutaneous biopsy: experience with 110 tumors. *Radiology*. 2002; 223: 731–737.
118. Jennings PE, Donald JJ, Coral A, Rode J, Lees WR. Ultrasound-guided core biopsy. *Lancet*. 1989; 8651: 1369–1371.
119. Jereb B, Us-Krasovec M, Jereb M: Thin needle biopsy of solid tumors in children. *Med Pediatr Oncol* 1978;4:213-220.
120. Kanishka Sircar, Priya Rao, Eric Jonasch, Federico A. Monzon, and Pheroze Tamboli Contemporary approach to diagnosis and classification

of renal cell carcinoma with mixed histologic features *Chin J Cancer*. Jun 2013; 32(6): 303–311.

121. Karamehmedovic O, Dangel P, Hirsig J, Rickham PP. Laparoscopy in childhood. *J Pediatr Surg*. 1977;12:75–81.

122. Kayton ML. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. *Thorac Surg Clin*. 2006 May;16(2):167-83, vi.

123. Kilpatrick SE, et al: Is fine-needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma? Experience with 140 patients. *Am J Clin Pathol* 2001;115:59-68.

124. Kim T, Kim DY, Cho MJ, Kim SC, Seo JJ, Kim IK. Surgery for hepatoblastoma: from laparoscopic resection to liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2011 May-Jun;58(107-108):896-9.

125. Kim T, Kim DY, Cho MJ, Kim SC, Seo JJ, Kim IK Use of laparoscopic surgical resection for pediatric malignant solid tumors: a case series. *Surg Endosc*. 2011 May;25(5):1484-8. Epub 2010 Oct 26.

126. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Cho JM, Jang HJ. Needle-tract implantation of hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. *Abdom Imaging*. 2000; 25: 246–250.

127. Klijanienko J, Couturier J, Bourdeaut F, Fréneaux P, Ballet S, Brisse H, Lagacé R, Delattre O, Pierron G, Vielh P, Sastre-Garau X, Michon J. Fine-needle aspiration as a diagnostic technique in 50 cases of primary Ewing sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor. Institut Curie's experience. *Diagn Cytopathol*. 2012 Jan;40(1):19-25.

128. Klimkovich IG, Gel'dt VG, Okulov AB, Ovchinnikov AA, Poliakova ON. Thorascopy in children. *Khirurgiia (Mosk)* 1971;47:19–24.

129. Kravarusic D, Dlugy E, Steinberg R, et al. Two year experience with minimal access surgery at Schneider Children's Medical Center of Israel. *Isr Med Assoc J.* 2005; 7: 564–567.

130. Leclair MD, de Lagausie P, Becmeur F, Varlet F, Thomas C, Valla JS, Petit T, Philippe-Chomette P, Mure PY, Sarnacki S, Michon J, Heloury Y. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jan;15(1):117-24.

131. Leclair MD, Sarnacki S, Varlet F, Heloury Y. Minimally-invasive surgery in cancer children. *Bull Cancer.* 2007;94:1087–90.

132. Lobe TE, Schropp KP, Joyner R, Losater O, Jenkins J. The suitability of automatic tissue morcellation for the endoscopic removal of large specimens in pediatric surgery. *J Pediatr Surg.* 1994;29:232–4.

133. Lobe TE, Schropp KP. *Pediatric laparoscopy and thoracoscopy.* W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, 1-177

134. Lucyna Papierska, Andrzej Cichocki, Artur J. Sankowski, and Jarosław B. Ćwikła Adrenal incidentaloma imaging – the first steps in therapeutic management *Pol J Radiol.* 2013 Oct-Dec; 78(4): 47–55.

135. Lungren MP, Towbin AJ, Roebuck DJ, Monroe EJ, Gill AE, Thakor A, Towbin RB, Cahill AM, Matthew Hawkins C. Role of interventional radiology in managing pediatric liver tumors : Part 1: Endovascular interventions. *Pediatr Radiol.* 2018 Apr;48(4):555-564.

136. Luo YB, Cui XC, Yang L, Zhang D, Wang JX. Advances in the Surgical Treatment of Neuroblastoma. *Chin Med J (Engl).* 2018 Oct 5;131(19):2332-2337.

137. Malek MM, Mollen KP, Kane TD, Shah SR, Irwin C. Thoracic neuroblastoma: a retrospective review of our institutional experience with comparison of the thoracoscopic and open approaches to resection. *J Pediatr Surg.* 2010 Aug;45(8):1622-6.

138. Malkan AD, Loh AH, Fernandez-Pineda I, Sandoval JA. The role of thoracoscopic surgery in pediatric oncology. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014 Nov;24(11):819-26.
139. Matthew Hawkins C, Towbin AJ, Roebuck DJ, Monroe EJ, Gill AE, Thakor AS, Towbin RB, Cahill AM, Lungren MP. Role of interventional radiology in managing pediatric liver tumors : Part 2: percutaneous interventions. *Pediatr Radiol*. 2018 Apr;48(4):565-580.
140. McDowell HP, Foot AB, Ellershaw C, Machin D, Giraud C, Bergeron C. Outcomes in paediatric metastatic rhabdomyosarcoma: results of The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study MMT-98. *Eur J Cancer*. 2010 Jun;46(9):1588-95.
141. Meehan JJ, Sandler A. Pediatric robotic surgery: A single-institutional review of the first 100 consecutive cases. *Surg Endosc*. 2008;22:177–82.
142. Meignan P, Ballouhey Q, Lejeune J, Braik K, Longis B, Cook AR, Lardy H, Fourcade L, Binet A. Robotic-assisted laparoscopic surgery for pediatric tumors: a bicenter experience. *J Robot Surg*. 2018 Sep;12(3):501-508.
143. Merten DF, Kirks DR. Diagnostic imaging of pediatric abdominal masses. *Pediatr Clin North Am*. 1985 Dec;32(6):1397-425.
144. Metzelder ML, Kuebler JF, Shimotakahara A, Glueer S, Grigull L, Ure BM. Role of diagnostic and ablative minimally invasive surgery for pediatric malignancies. *Cancer*. 2007;109:2343–8.
145. Metzelder ML, Schober T, Grigull L, Klein C, Kuebler JF, Ure BM, Maecker-Kolhoff B. The role of laparoscopic techniques in children with suspected post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011 Oct;21(8):767-70.

146. Miller JH, Greenspan BS. Integrated imaging of hepatic tumors in childhood. Part I: Malignant lesions (primary and metastatic). *Radiology*. 1985 Jan;154(1):83-90.

147. Mitton B, Seeger LL, Eckardt MA, Motamedi K, Eilber FC, Nelson SD, Eckardt JJ, Federman N. Image-guided percutaneous core needle biopsy of musculoskeletal tumors in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Jul;36(5):337-41.

148. Monaco SE, Teot LA. Cytopathology of pediatric malignancies: where are we today with fine-needle aspiration biopsies in pediatric oncology? *Cancer Cytopathol*. 2014 May;122(5):322-36.

149. NCI. SEER cancer statistics review 1975 2006. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2008

150. Oh C, Youn JK, Han JW, Kim HY, Jung SE. Abdominal tumors in children: Comparison between minimally invasive surgery and traditional open surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(46):e5181.

151. Older RA. Radiologic approach to adrenal lesions. *Urol Clin North Am*. 1977 Jun;4(2):305-18.

152. Patankar SK, Larach SW, Ferrara A, *et al*. Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46: 601–611.

153. Paya K, Wurm J, Fakhari M, Felder-Puig R, Puig S. Trocar-site hernia as a typical postoperative complication of minimally invasive surgery among preschool children. *Surg Endosc*. 2008;22:2724–7.

154. Peycelon M, Audry G, Irtan S. Minimally invasive surgery in childhood cancer: a challenging future. *Eur J Pediatr Surg*. 2014 Dec;24(6):443-9.

155. Pentek F, Schulte JH, Schweiger B, Metzelder M, Schündeln MM. Development of Port-Site Metastases Following Thoracoscopic Resection of a Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jan;63(1):149-51.

156. Phelps HM, Lovvorn HN 3rd. Minimally Invasive Surgery in Pediatric Surgical Oncology. *Children (Basel)*. 2018 Nov 26;5(12).

157. Petty JK, Bensard DD, Partrick DA, Hendrickson RJ, Albano EA, Karrer FM. Resection of neurogenic tumors in children: is thoracoscopy superior to thoracotomy? *J Am Coll Surg*. 2006 Nov;203(5):699-703.

158. Rauth TP, Slone J, Crane G, Correa H, Friedman DL, Lovvorn HN 3rd. Laparoscopic nephron-sparing resection of synchronous Wilms tumors in a case of hyperplastic perilobar nephroblastomatosis. *J Pediatr Surg*. 2011 May;46(5):983-8.

159. Rodríguez Iglesias P, Gómez-Chacón Villalba J, Rodríguez Caraballo L, Ortolá Fortes P, Cortés Sáez J, Marco Macián A, Vila Carbó JJ. Laparoscopic adrenalectomy: advantages of the minimally invasive approach. *Cir Pediatr*. 2016 Oct 10;29(4):162-165.

160. Rogers DA, Lobe TE, Schropp KP. Evolving uses of laparoscopy in children. *Surg Clin North Am*. 1992;72:1299–313.

161. Romano P, Avolio L, Martucciello G, Steyaert H, Valla JS. Adrenal masses in children: the role of minimally invasive surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007 Dec;17(6):504-7.

162. Rothenberg SS. Thoracoscopy in infants and children: the state of the art. *J Pediatr Surg*. 2005; 40: 303–306.

163. Ryckman FC, Rodgers BM. Thoracoscopy for intrathoracic neoplasia in children. *J Pediatr Surg*. 1982;17:521–4.

164. Sabbah R, Ghandour M, Ali A, Lewall D. Tru-cut needle biopsy of abdominal tumors in children: a safe and diagnostic procedure. *Cancer*. 1981; 47: 2533–2535.

165. Saenz NC, Conlon KC, Aronson DC, LaQuaglia MP. The application of minimal access procedures in infants, children, and young adults with pediatric malignancies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1997; 7: 289–294.
166. Sailhamer E, Jackson CC, Vogel AM, Kang S, Wu Y, Chwals WJ, et al. Minimally invasive surgery for pediatric solid neoplasms. *Am Surg*. 2003;69:566–8.
167. Samuel AM. PET/CT in pediatric oncology. *Indian J Cancer*. 2010 Oct-Dec;47(4):360-70.
168. Sandoval C, Strom K, Stringel G. Laparoscopy in the management of pediatric intraabdominal tumors. *J Soc Laparoendosc Surg*. 2004; 8: 115–118.
169. Sartorelli KH, Partrick D, Meagher DP., Jr Port-site recurrence after thoroscopic resection of pulmonary metastasis owing to Osteogenic sarcoma. *J Pediatr Surg*. 1996;31:1443–4.
170. Schaller RT Jr., Schaller JF, Buschmann C, Kiviat N. The usefulness of percutaneous fine-needle aspiration biopsy in infants and children. *J Pediatr Surg*. 1983; 18: 398–405.
171. Schmidt GP¹, Haug A, Reiser MF, Rist C. [Whole-body MRI and FDG-PET/CT imaging diagnostics in oncology]. *Radiologe*. 2010 Apr;50(4):329-38.
172. Smith MB, et al: A rational approach to the use of fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of primary and recurrent neoplasms in children. *J Pediatr Surg* 1993;28:1245-1247.
173. Schenk JP, Graf N, Günther P, Ley S, Göppl M, Kulozik A, Rohrschneider WK, Tröger J. Role of MRI in the management of patients with nephroblastoma. *Eur Radiol*. 2008 Apr;18(4):683-91.

174. Schmidt A, Warmann SW, Urla C, Fuchs J. Innovations in surgical treatment of pediatric solid tumors. *Chirurg*. 2018 Mar;89(3):205-211.

175. Servaes S, Khanna G, Naranjo A, Geller JI, Ehrlich PF, Gow KW, Perlman EJ, Dome JS, Gratias E, Mullen EA. Comparison of diagnostic performance of CT and MRI for abdominal staging of pediatric renal tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Radiol*. 2014 Aug 19.

176. Shakoor KA. Fine needle aspiration cytology in advanced pediatric tumors. *Pediatr Pathol*. 1989; 9: 713–718.

177. Shirkhoda A. Current diagnostic approach to adrenal abnormalities. *J Comput Tomogr*. 1984 Oct;8(4):277-85.

178. Shirota T, Nagakawa Y, Sahara Y, Takishita C, Hijikata Y, Hosokawa Y, Nakajima T, Osakabe H, Katsumata K, Tsuchida A. Surgical resection of neuroendocrine tumors of the pancreas (pNETs) by minimally invasive surgery: the laparoscopic approach. *Gland Surg*. 2018 Feb;7(1):12-19.

179. Shirota C, Tainaka T, Uchida H, Hinoki A, Chiba K, Tanaka Y. Laparoscopic resection of neuroblastomas in low- to high-risk patients without image-defined risk factors is safe and feasible. *BMC Pediatr*. 2017 Mar 14;17(1):71.

180. Skoldenberg EG, Jakobson A, Elvin A, Sandstedt B, Olsen L, Christofferson RH. Diagnosing childhood tumors: a review of 147 cutting needle biopsies in 110 children. *J Pediatr Surg*. 2002; 37: 50–56.

181. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Radiology*. 1991; 178: 253–258.

182. Somers JM, et al: Radiologically-guided cutting needle biopsy for suspected malignancy in childhood. *Clin Radio1* 1993;48:236-240.

183. Spurbeck WW, Davidoff AM, Lobe TE, Rao BN, Schropp KP, Shochat SJ. Minimally invasive surgery in pediatric cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:340–3.

184. States LJ, Meyer JS. Imaging modalities in pediatric oncology. *Radiol Clin North Am.* 2011 Jul;49(4):579-88

185. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, Marsden HB, Martelli H, Sanchez de Toledo J, Spicer RD, Spooner D, Terrier-Lacombe MJ, van Unnik A, Oberlin O. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2618-28.

186. Tabrizian P, Midulla PS. Laparoscopic excision of a large hepatic cyst. *JLS.* 2010 Apr-Jun;14(2):272-4.

187. Tagge EP. Minimal access cancer management in children. In: Greene FL, Heniford BT, editors. *USA: Minimally Invasive Cancer Management*; 2001. pp. 335–46.

188. Tanaka Y, Kawashima H, Mori M, Fujiogi M, Suzuki K, Amano H, Morita K, Arakawa Y, Koh K, Oguma E, Iwanaka T, Uchida H. Contraindications and image-defined risk factors in laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Pediatr Surg Int.* 2016 Sep;32(9):845-50.

190. Veenstra MA, Koffron AJ. Minimally-invasive liver resection in pediatric patients: initial experience and outcomes. *HPB (Oxford).* 2016 Jun;18(6):518-22.

191. te Velde EA, Bax NM, Tytgat SH, de Jong JR, Travassos DV, Kramer WL, van der Zee DC. Minimally invasive pediatric surgery: Increasing implementation in daily practice and resident's training. *Surg Endosc.* 2008 Jan;22(1):163-6.

192. Ure BM, Bax NM, van der Zee. Laparoscopy in infants and children: a prospective study on feasibility and the impact on routine surgery. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 1170–1173.

193. Varlet F, Stephan JL, Guye E, Allary R, Berger C, Lopez M. Laparoscopic radical nephrectomy for unilateral renal cancer in children. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009 Apr;19(2):148-52.

194. Vik TA, Pfluger T, Kadota R, Castel V, Tulchinsky M, Farto JC, Heiba S, Serafini A, Tumeh S, Khutoryansky N, Jacobson AF. (123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jul;52(7):784-90.

195. Waldhausen JH. Incisional hernia in a 5-mm trocar site following pediatric laparoscopy. *J Laparoendosc Surg.* 1996 Mar;6 Suppl 1:S89-90.

196. Waldhausen JH, Tapper D, Sawin RS. Minimally invasive surgery and clinical decision-making for pediatric malignancy. *Surg Endosc.* 2000; 14: 250–253.

197. Warmann S, Fuchs J, Jesch NK, Schrappe M, Ure BM. A prospective study of minimally invasive techniques in pediatric surgical oncology: preliminary report. *Med Pediatr Oncol.* 2003 Mar;40(3):155-7.

198. Weldon CB, Madenci AL, Tiao GM, Dunn SP, Langham MR, McGahren ED, Ranganathan S, López-Terrada DH, Finegold MJ, Malogolowkin MH, Piao J, Huang L, Krailo MD, Meyers RL, Katzenstein HM. Evaluation of the diagnostic biopsy approach for children with hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group AHEP 0731 Liver Tumor Committee. *J Pediatr Surg.* 2019 May 11.

199. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer.* 2000; 89: 2677–2686.

200. Wille GA, Gregory R, Guernsey JM. Tumor implantation at port site of video-assisted thoracoscopic resection of pulmonary metastasis. *West J Med.* 1997 Jan;166(1):65-6.

201. Wootton-Gorges SL, Albano EA, Riggs JM, Ihrke H, Rumack CM, Strain JD. Chest radiography versus chest CT in the evaluation for pulmonary metastases in patients with Wilms' tumor: a retrospective review. *Pediatr Radiol.* 2000 Aug;30(8):533-7; discussion 537-9.

202. Yamagami T, Iida S, Kato T, et al. Usefulness of new automated cutting needle for tissue-core biopsy of lung nodules under CT fluoroscopic guidance. *Chest.* 2003; 124: 147–154.

203. Yang HB, Kim HY, Jung SE, Choi YH, Lee JW. Pediatric minimally invasive surgery for malignant abdominal tumor: Single center experience. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(33):e16776.

204. Yeh HC. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1980 Dec;135(6):1167-77.

205. Zhao L, Mu J, Du P, Wang H, Mao Y, Xu Y, Xin X, Zang F. Ultrasound-guided core needle biopsy in the diagnosis of neuroblastic tumors in children: a retrospective study on 83 cases. *Pediatr Surg Int.* 2017 Mar;33(3):347-353.