

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

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР“

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

проф. д-р Росен Дребов, дмн

Научно жури: проф. д-р Огнян Бранков, дмн

проф. д-р Пенка Стефанова – Пеева, дмн

проф. д-р Александър Червеняков, дмн

доц. д-р Красимира Калинова, дм

доц. д-р Иван Василевски, дм

София, 2020

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 5

I. ВЪВЕДЕНИЕ 7

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 9

III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ 10

IV. МЕТОДИКА 15

1. Клинични и лабораторни методи 15
2. Патоморфологично изследване 15
3. Инструментални и образни методи 16
4. Оценка на следоперативната болка 16
5. Оценка и анализ на кривата на обучение 17
6. Техника на анестезията 17
7. Хирургични методи 20
8. Стадиране 21
9. Диагностично-лечебен алгоритъм 28
10. Статистико-математически методи 31

V. РЕЗУЛТАТИ 33

1. Резултати при пациентите, подложени на иглена биопсия 33
2. Резултати при пациентите, подложени на миниинвазивна биопсия и стадиране 33
3. Резултати при пациентите, подложени на отворена биопсия и стадиране 36
4. Сравнителен анализ между групите 38

- 4.1 Демографски показатели 38
- 4.2 Предоперативни фактори 40
- 4.3 Интраоперативни показатели 42
- 4.4 Следоперативни показатели 44

VI. ОБСЪЖДАНЕ 49

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 55

VIII. ИЗВОДИ 56

IX. ПРИНОСИ 58

X. ПУБЛИКАЦИИ 59

Дисертационният труд е написан на 131 страници и е онагледен с 11 фигури и 26 таблици.

Библиографската справка обхваща 205 източника, от които 24 на кирилица и 181 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насрочен за защита от Научния съвет на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“.

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 – Световна 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

123I MIBG – 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.

В последните десетилетия се наблюдава драматичен прогрес по отношение на преживяемостта на децата с онкологични заболявания. Ако през 60те години на XX 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.

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.

В исторически план дефинитивната хистологична диагноза е била рутинно поставяна в момента на радикалната хирургична екстирпация на тумора. 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. 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 приложението на 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.

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.

II. 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.

III. 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

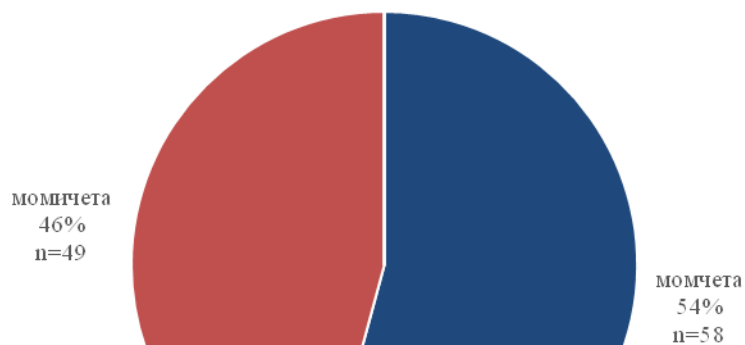
Дисертационният труд представлява ретроспективен анализ, обхващащ периода от 2004 до 2011 година и проспективен анализ за периода 2011 – 2018 включително, като според приложената техника за получаване на материал от туморната формация за хистологично изследване е разделен на 3 групи.

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

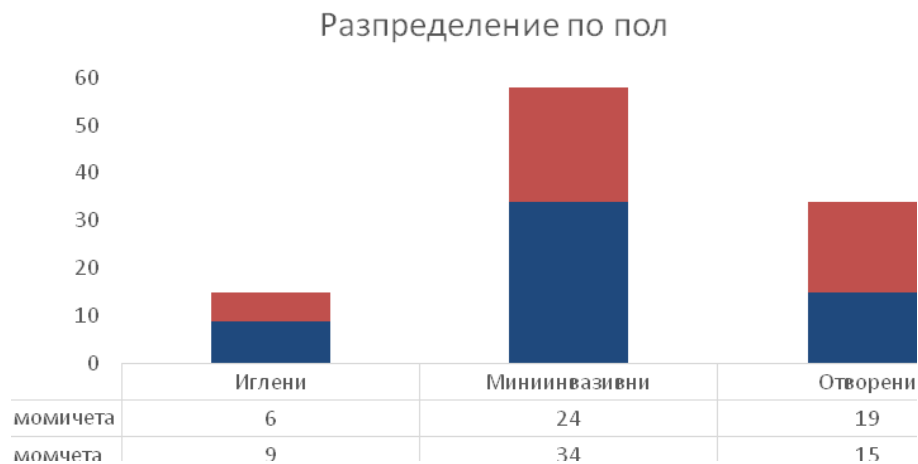
Разпределението по пол е представено на фигура 1. От разгледаните 107 пациенти 58 са от мъжки пол, а останалите 49 жени.

Разпределение по пол



Фиг. 1 Разпределение по пол

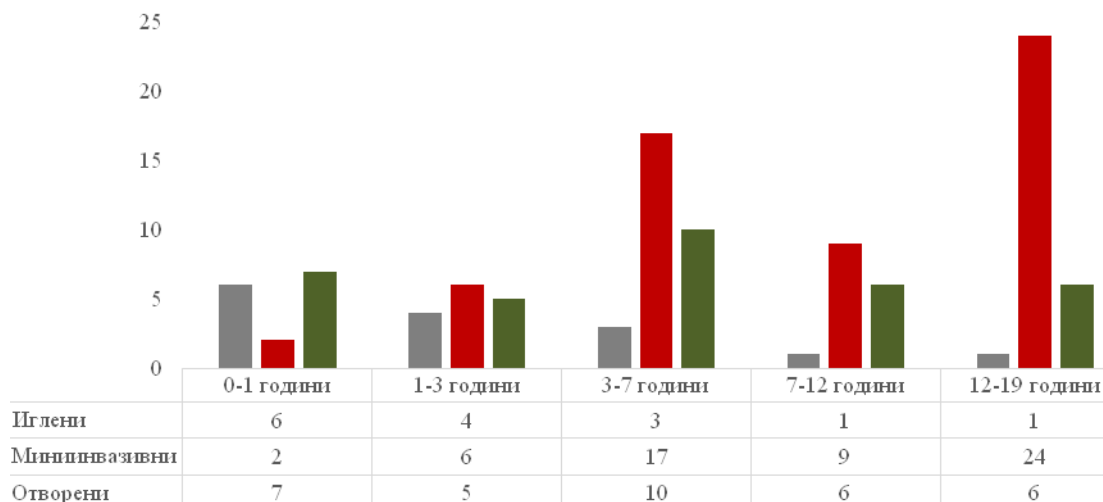
Разпределението по пол в отделните групи е представено на фигура 2.



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.

Разпределение по възраст



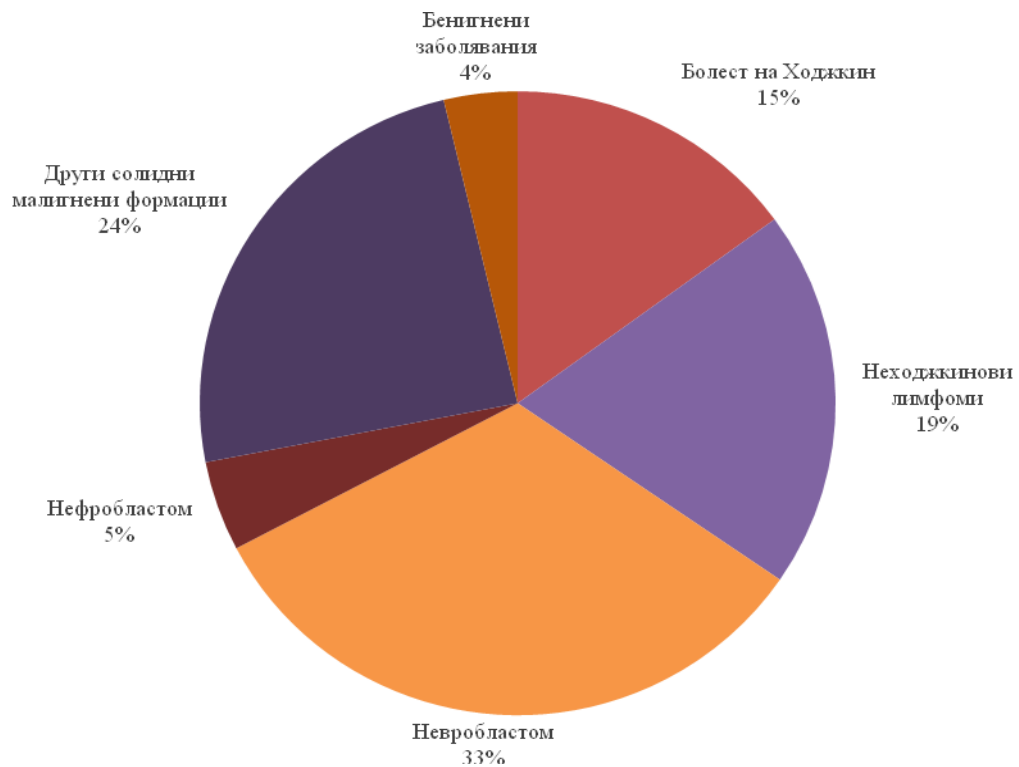
Фиг. 3 Разпределение по възраст

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.



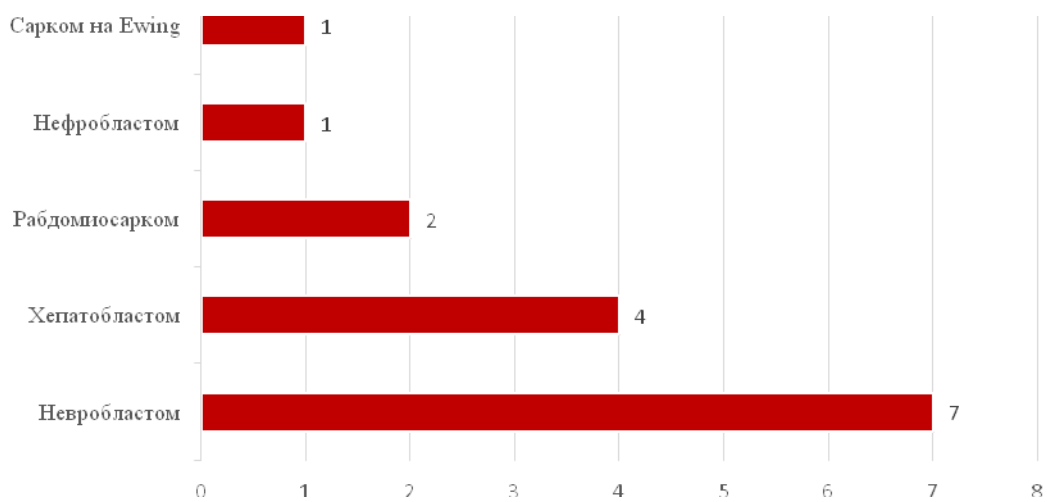
Фиг. 4 Честота на прилагане на методите

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 разпределението (в брой пациенти) по хистологични характеристики на туморните формации в групата на иглените биосии.



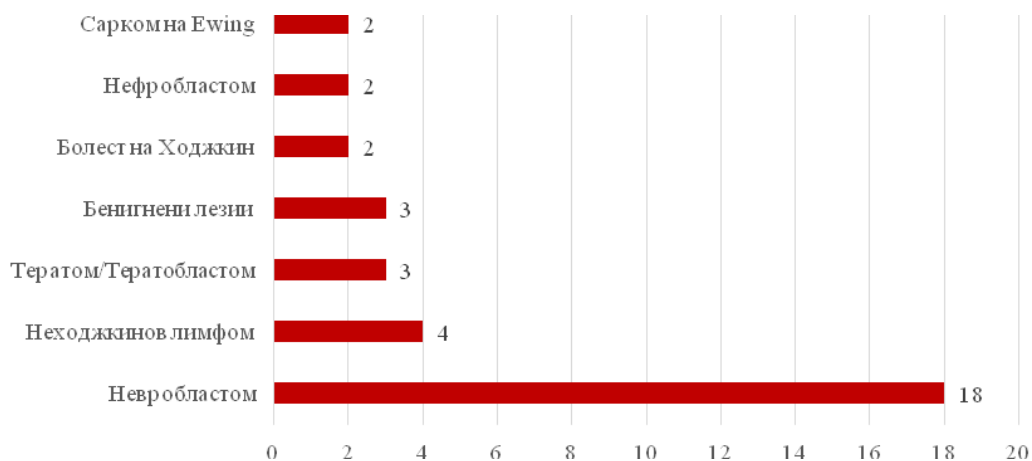
Фиг. 6 Разпределение по хистологични варианти - иглени

На фиг. 7 е представено разпределението (в брой пациенти) по хистологични характеристики на туморните формации в групата на биопсиите 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

IV. 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 катехоламиновите 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 взема 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 антиядлов панел за тумори, съставени от малки кръгли клетки (small round cell tumors).

- Молекулярно – генетично изследване на материала.

Биопсияният 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 Rõ- 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: WOPS (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.

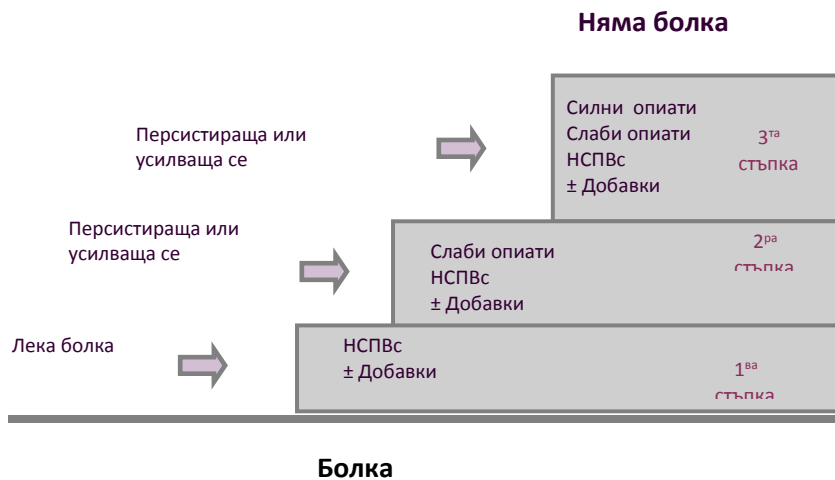
- Деца от 8 до 18 години : ВВАС и ВАС (Визуално Аналогова Скала).

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 торакотомии 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 едновременно 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 еднобелодробна 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 торакотомиите 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 желания 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 каниюла 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 междуребрие по средна или предна аксиларна линия и по тъп начин мануално или с шилтупфер 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 торакотомията се 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 торакотомията), 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 миналапаротомия 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 лапаротомията 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 оперативното 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 биопсии след подбор на течно-еквивалентен участък се осъществява пункция с аспирация. Повторно пункциране 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 режещите 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 пункциране на течно-еквивалентни участъци, както и в близост до големи кръвоносни съдове. След пункцията се проследява ходът на иглата с подобрания 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 подсигуриране 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 превръзка. 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 2В 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 МВГ скintiграфия (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 ѝ 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 Ia – Микроскопска туморна инвазия извън капсулата.

Стадий Ib – Макроскопска туморна инвазия в околната мастна тъкан.

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

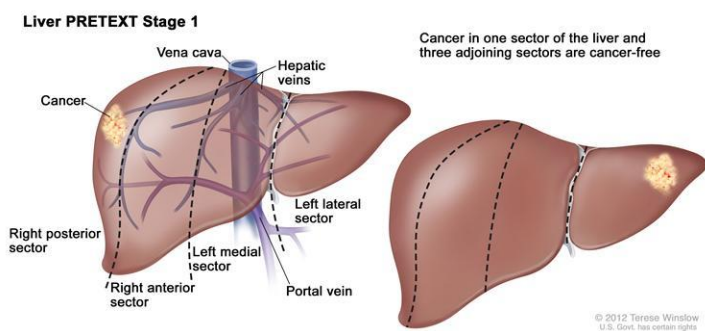
Стадий IVa – Плеврална или перикардна дисеминация.

Стадий IVb – Лимфни/хематогенни метастази.

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

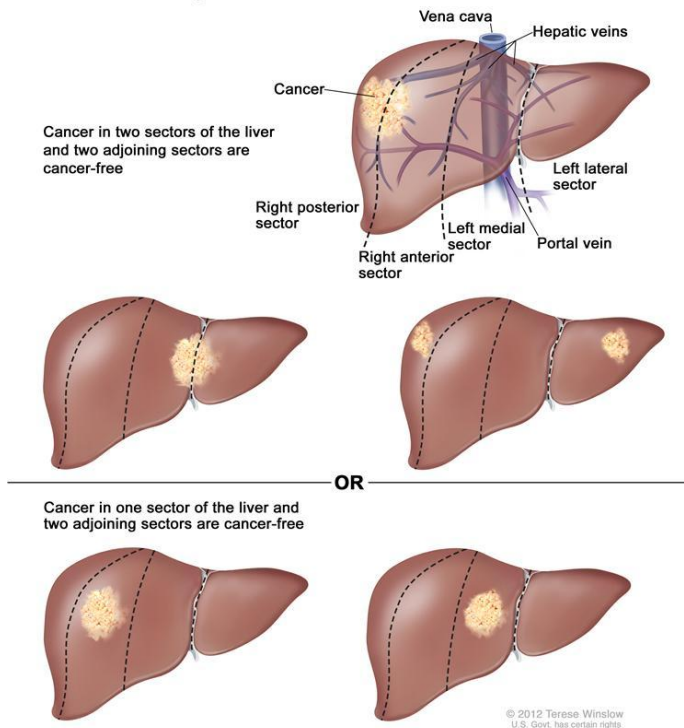
- За ПНЕТ стадирането се извършва по TNM системата.

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



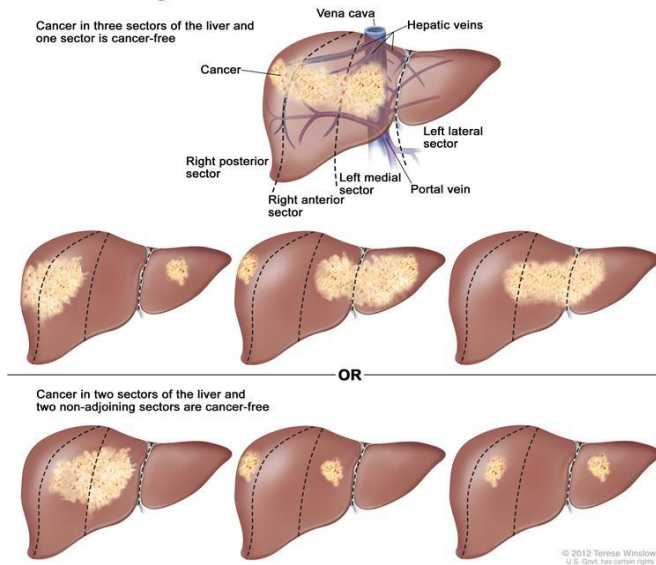
Стадий 1. Туморът се разполага в един чернодробен дял, три съседни дяла са свободни от туморния процес.

Liver PRETEXT Stage 2

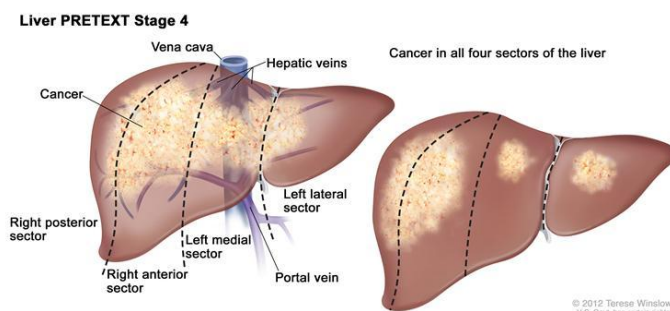


Стадий 2. Тумор, заемащ два чернодробни дяла, два съседни чернодробни дяла са свободни от туморния процес ИЛИ тумор, заемащ един чернодробен дял, два съседни чернодробни дяла са свободни от туморния процес.

Liver PRETEXT Stage 3



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 подобрени 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 едновременно 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 суспектните 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 лимфопрлиферативни и солидни неопластични заболявания. Последните от своя страна се групират като операбилни и неоперабилни.

При децата с лимфопрлиферативни 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 преоценка 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 отделениято;
- клинични данни - общ и локален статус;
- хематологични и биохимични изследвания – хемоглобин, хематокрит, левкоцити, тромбоцити, диференциално броене, СУЕ, CRP, 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.

V. 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 кръвене 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 предшестваш 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 биопсии 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 торакотомиите) случая е осъществена биопсия на туморната формация, като и в трите случая след хистологична верификация диагнозата е била лимфопрولیферативен 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 ентогенна 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 лимфопрولیферативен 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) – кръвене, 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 торакотомии (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 торакотомии 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 лапаротомии 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

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, локализиращи се преимуществено в преден и среден медиастинум, разположени в дълбочина и само при много големи размери стенодопирни.

Табл. 1 Разпределение по възраст – МИТ и иглени

Възраст		МИТ	Иглени	Общо	χ^2	df	p
0-1 години	N	2	6	8	22.099	4	<0.001
	%	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. 2 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 превалят вътрекоремните формации.

В групата на иглените биопсии всички пациенти с изключение на един са били с вътрекоремни тумори, което може да се обясни с преваляването 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 лимфопролиферативни 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. 3 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. 4 Локализация – МИТ и отворени

Локализация		МИТ	Отворени	Общо	X ²	df	p
Гръден кош	N	41	16	57			
	%	70.7%	47.1%	62.0%			
Коремна кухина	N	17	18	35			
	%						

	%	29.3%	52.9%	38.0%	5.078	1	0.024
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. 5 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. 6 Конверсии – лимфопролиферативн заболявания

Конверсия		ВАТХ	ЛС	Общо	X ²	df	p
да	N	4	0	4	0.923	1	0.337
	%	15.4%	0.0%	12.9%			
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 ВАТХ и лапароскопската група в случаите, оперирани по повод солиден неопластичен процес също не се установява статистически значима разлика.

Табл. 7 Конверсии – солидни тумори

Конверсия		ВАТХ	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 ВАТХ биопсия със стадиране (от групата са изключени оперативните времена на процедурите, наложили конверсия) и торакотомия. Във ВАТХ групата оперативното време е $78,61 \pm 29,12$ (min 35 – max 150) минути, докато в групата на торакотомии е $163,75 \pm 82,61$ (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. 8 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. 9 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. 10 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%	0.747	2	0.688
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%			

Наблюдава се статистически значима разлика между дела на пациентите, при които е настъпила промяна в стадия, верифициран с образните методи между групата, стадиранни миниинвазивно и групата, стадиранни с отворени методи. В групата на миниинвазивните методи превалират пациентите без промяна в стадия, докато в групата, стадиранни 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. 11 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 лапароскопните в миниинвазивната група, както и при сравнение между торако- и лапаротомните в групата на отворените методи.

Табл. 12 Усложнения – МИТ и отворени

Усложнения		да	не	Общо	χ^2	df	p			
ВАТХ	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 ВАТХ и торакотомиите, както и при сравнение между лапароскопиите и лапаротомиите в двете групи.

Табл. 13 Усложнения – вътрегърдни и вътрекоремни тумори

Усложнения		да	не	Общо	χ^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			

	%	11.1%	18.8%	18.1%	0,002	1	0.967
ЛГТ	N	1	17	18			
	%	11.1%	20.0%	19.2%			
Общо	N	9	85	94			
	%	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. 14 Следоперативно обезболяване

Продължителна аналгезия постоперативно		МИТ	Иглени	Отворени	Общо	X ²	df	p
Да	N	49	7	34	90	22.167	2	<0.001
	%	81.7%	46.7%	100.0%	82.6%			
Не	N	11	8	0	19			
	%	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 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 париеална травма, така и със споменатия по-рано по-малък обем на хирургичните намеси в миниинвазивната група.

Табл. 15 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	

VI. 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.

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. 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. 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. 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. Те изискват прецизно стадиране с оглед извършване на стратификация на риска, който в тази възрастова група в по-малка степен е зависим от възрастта. Във втората преобладаваща група – 12 – 19 г. – попадат предимно пациенти с лимфопролиферативни процеси, най-често с локализация в преден и среден медиастиnum, които са дълбоко разположени и само при много големи размери са стенодопирни. 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.

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 вътрегръдните в епидемиологичен план в детската възраст. Последните рядко са достъпни за перкутанен достъп, поради разположението си дълбоко в гръдната 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 миниинвазивните методи преобладават гръдните 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 медиастинално на вътрегръдните лимфопролиферативни заболявания те са подходящи за биопсия и оглед/стадиране с VATX.

При разглеждането на разпределението по дял на радикалните оперативни намеси се наблюдава статистически значима разлика между миниинвазивната и отворената група ($p < 0.001$). В групата на отворените техники при половината пациенти е осъществена радикална оперативна намеса, докато в миниинвазивната 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.

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 (Табл. 16). При лапароскопиите конверсии при пациентите с лимфопролиферативни заболявания не са се

налагали, което е резултат, съобщаван в литературата (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. 16). 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. 16

	Брой процедури (%)	Индикации	Конверсии (%)	Усложнения
Spurbeck 2004	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	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	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	17 VATX (100,0%)	17 резекция	0 (0,0%)	2 синдром на Хорнер
Phelps 2018	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).

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 ($p = 0.688$).

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.
- В миниинвазивната група се установява 98,3% чувствителност, 100% специфичност и 96,7% позитивна предиктивна стойност.

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 suspectните области във връзка със съответно по-доброто тактилно усещане и по-широкия хирургичен достъп.

Не се наблюдава статистически значима разлика между дела на усложненията при сравнение, както на VATX и лапароскопиите ($p = 0.666$), така и торако- и лапаротомииите ($p = 0.233$), VATX и торакотомииите ($p = 0.318$) и лапароскопиите и лапаротомииите ($p = 0.967$). В усложненията са включени случаите с интра- и постоперативно кървене. 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 (Табл. 26)..

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, тактилност, 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 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.).

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 следствие 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 недосатъци 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.

VII. 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. 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.

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. 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 неoadювантна 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.

VIII. 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. Миниинвазивните 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.

XI. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Статии

- 1.1 Шивачев Хр., **П. Мутафчиева**, Ц. Георгиев, О. Бранков, М. Димитров
Миниинвазивно стадиране и диагностика на интраторакалните и
абдоминални тумори в детската възраст Сборник „Лапароскопска
/видеоасистирана торакоскопска или конвенционална хирургия” 2012 г.; 612-
616
- 1.2 О. Бранков, И. Христозова, Хр. Шивачев, М. Каменова, **П. Мутафчиева**.
Патохистологични и клинични особености на солидните злокачествени
новообразувания в детската възраст. Сборник “Критерии за решения в
онкологичната хирургия”., 214-222, 2013
- 1.3 **П. Мутафчиева**. Ролята на минимално-инвазивните хирургични техники
(VATS и лапароскопия) при диагностиката и стадирането на туморите в
детската възраст. Спешна медицина, 2015;19(3):167-173
- 1.4 **П. Мутафчиева**, Ц. Георгиев, Х. Шивачев. Ролята на минимално инвазивните
хирургични техники за диагностика и стадиране на злокачествените тумори в
детска възраст. Педиатрия, 2019; LIX(3):11-13

2. Участия в научни форуми

- 2.1 Шивачев Хр., **П. Мутафчиева**, Цв. Георгиев, М. Димитров, О. Бранков
Минималноинвазивно стадиране на новообразуванията в плевралната и
коремната кухина при деца. III Национален конгрес по детска хирургия. 28 –
30 юни 2012г, гр. Хисар
- 2.2 Шивачев Хр., **П. Мутафчиева**, Ц. Георгиев, О. Бранков, М. Димитров
Миниинвазивно стадиране и диагностика на интраторакалните и
абдоминални тумори в детската възраст XVII Научна конференция по
хирургия „ЛАПАРОСКОПСКА /ВИДЕОАСИСТИРАНА ТОРАКОСКОПСКА
ИЛИ КОНВЕНЦИОНАЛНА ХИРУРГИЯ – ПРЕПОРЪКИ, ПОДКРЕПЕНИ С
ДОКАЗАТЕЛСТВА” Варна, 11 – 14 октомври 2012 г.
- 2.3 П. Мутафчиева, Шивачев Хр., Здр. Антонова, Я. Пъхнев, М. Димитров, Ц.
Георгиев Миниинвазивно стадиране на лимфопролиферативни тумори в
детската възраст Четвърти национален конгрес по детска хирургия с
международно участие. 11 – 13 ноември 2016г., гр. Пловдив
- 2.4 П. Мутафчиева, И. Борносузов, Я. Пъхнев, З. Антонова, Н. Толева, И.
Чакъров, Ц. Георгиев, И. Щърбанов, И. Христозова, Хр.Шивачев. Ролята на
миниинвазивните хирургични методи за стадиране и биопсия на туморите в
детската възраст. 27-28 септември 2018г., XIV Национален конгрес по
педиатрия с международно участие, к.к. Боровец

2.5 P. Moutaftchieva. The role of minimally invasive surgical methods in the diagnosis and staging of pediatric tumors – a single-center experience*. 9th ESPES Annual Congress, 11-13 September 2019, Vicenza; *Shortlisted for ESPES Awards