



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**Master Universitario di II livello**  
**Minimally Invasive and Robotic Pediatric Surgery**

**La chirurgia mini-invasiva nei tumori  
neuroblastici toracici e addominali**

Tesi di Master  
Dr.Laura Lombardi

Relatore  
Chiar.mo Prof. Mario Lima

Anno Accademico 2020-2021

# LA CHIRURGIA MINI-INVASIVA NEI TUMORI NEUROBLASTICI TORACICI E ADDOMINALI

**Riassunto:** Il neuroblastoma è il più comune tumore maligno dell'infanzia. La malattia è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche con conseguente variabilità di cura a seconda dell'età del paziente, localizzazione della malattia, caratteristiche biologiche del tumore.

La chirurgia riveste un ruolo centrale nell'approccio multidisciplinare al trattamento con lo scopo di controllare/fermare la malattia mantenendo l'integrità dei tessuti circostanti.

Non vi è unanime consenso sulla tecnica chirurgica sulla cui scelta rivestono un ruolo importante la sede anatomica, le dimensioni della massa e l'expertise del chirurgo.

Scopo di questo lavoro è presentare 4 casi di tumori neuroblastici ( 2 toracici, 2 addominali) trattati con successo con approccio chirurgico mini-invasivo presso l'U.O. Chirurgia Pediatrica di Parma tra il 2018 e il 2020.

## **Introduzione**

I tumori neuroblastici sono un gruppo di neoplasie tipiche dell'età pediatrica che prendono origine dalle cellule della cresta neurale primitiva e si localizzano nei gangli simpatici paravertebrali e nella midollare delle ghiandole surrenali.

Il neuroblastoma è il più comune tumore diagnosticato nel primo anno di vita con un'incidenza di 10.2 casi ogni milione di bambini sotto i 15 anni.

L'eziologia è sostanzialmente ignota. L'1-2% dei casi è costituito da forme familiari.

Sono state solo recentemente evidenziate alcune anomalie genetiche alle quali è correlato un diverso comportamento clinico della malattia:

- amplificazione dell'oncogene N-Myc ( presente in circa il 20% dei casi e fattore prognostico sfavorevole)
- delezione cromosoma 1p36
- ploidia (diploidia e tetraploidia sono considerati caratteri prognostici sfavorevoli)
- recettori delle neurotrofine
- delezione dei cromosomi 11 e 14 e guadagno della parte distale del cromosoma 17 (1)

## **Aspetti anatomo-patologici**

Sono tre le forme principali di tumori neuroblastici e si caratterizzano per il diverso spettro di maturazione e differenziativo delle cellule neurali: il Ganglioneuroma (GN), benigno e differenziato, il Ganglioneuroblastoma (GNB) che istologicamente presenta caratteristiche intermedie tra i primi due ma che biologicamente ha comportamento maligno, il Neuroblastoma (NB), a comportamento maligno. (2)

Di ogni tumore viene valutata la componente cellulare, la componente di stroma schwannico, la presenza di linfociti e neurofilamenti, l'indice mitotico (MKI), la frequenza delle mitosi e la presenza di calcificazioni.

## **Classificazione anatomo-patologica (International Neuroblastoma Pathology Classification) (3)**

- **Ganglioneuroma** prevalenza di stroma schwannico. Gruppo istologico favorevole
- **Ganglioneuroblastoma** componente neuroblastica, ganglionare e stroma schwannico variamente rappresentati.  
**Intermixed** ricco in stroma schwannico, gruppi di neuroblasti per lo più differenziati sparsi. Gruppo istologico favorevole  
**Nodulare** (composito, ricco /povero in stroma schwannico,) noduli macroscopici prodotti dalla proliferazione di cloni maligni coesistono con componente intermixed o di ganglioneuroma.  
Gruppo istologico favorevole/sfavorevole
- **Neuroblastoma** stroma generalmente poco rappresentato  
**Indifferenziato** assenza di cellule differenziate  
**Poco differenziato** meno del 5% di cellule differenziate  
**Differenziato** più del 5% di cellule differenziate

### **Presentazione clinica**

I tumori neuroblastici si sviluppano principalmente a carico del sistema nervoso simpatico, tipicamente dalla midollare surrene o dai gangli simpatici paravertebrali presentandosi come massa a livello del collo, torace (15-20%), addome (65%) o pelvi. La presentazione clinica è altamente variabile a secondo della sede e della tipologia di tumore: da masse asintomatiche, a tumori primitivi che causano severa malattia, a tumore già metastatizzato, a sindromi paraneoplastiche. (4)

### **Tumore localizzato**

Circa il 40% dei pazienti che presenta malattia localizzata può avere uno spettro variabile da riscontri occasionali o neoformazioni da diagnosi prenatale sino a tumori estesi in un punto qualsiasi del sistema simpatico. Le presentazioni toraciche primitive spesso sono scoperte accidentalmente da radiografie del torace, mentre le masse cervicali possono essere associate alla sindrome di Horner. La localizzazione paravertebrale sia toracica che addominale che pelvica si presenta nel 5-15% dei casi e può essere responsabile di compressione delle radici nervose e del midollo a causa dell'invasione dei forami vertebrali (dumb-bell tumor).

Due principali sindromi paraneoplastiche sono da ricordare perché comuni in pazienti con tumore localizzato : *la secrezione di Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP)* responsabile di diarrea intrattabile e blocco di crescita e *la sindrome Opsoclonus-Myoclonus* caratterizzata da rapidi movimenti oculari, atassia e movimenti muscolari involontari. (5,6)

### **Malattia metastatica**

In circa una metà dei pazienti la malattia presenta diffusione metastatica per via ematogena con metastasi a distanza alla corticale ossea, midollo spinale, fegato e linfonodi. I pazienti con tumore già metastatico a differenza di quelli con malattia localizzata spesso presentano scadenti condizioni generali e sintomi importanti.

### **4S**

Tipico del lattante, lo stadio 4S (S= Special) si manifesta in circa il 5% dei casi. Questi pazienti solitamente hanno tumori piccoli localizzati con metastasi a fegato, cute o midollo. (7)

### **Diagnosi**

La diagnosi di tumore neuroblastico si fonda sulla presenza di:

- aspetti tipici istopatologici da pezzo biotico tumorale o dalla presenza di cellule tumorali all'aspirato o alla biopsia osteo-midollare
- elevati valori di catecolamine urinarie : acido vinilmandelico (AVM) e/o acido omovanilico (AOV) in oltre il 90% dei casi
- elevati valori di ferritina (tumore in rapida crescita), enolasi neurono-specifica NSE (malattia più aggressiva), LDH (marker tumorale aspecifico)

### **Imaging**

I pazienti con tumore neuroblastico devono essere inquadrati al momento della diagnosi sulla base di criteri di imaging riproducibili.

Gli esami strumentali gold standard per un corretto imaging dei tumori neuroblastici sono Risonanza Magnetica o TC. Attualmente vengono routinariamente usate entrambe in fase diagnostica e non vi è evidenza su differenze significative tra i due esami. (8)

Nel 2009 l'International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project ha proposto un nuovo criterio per la stadiazione del neuroblastoma basato principalmente sulle caratteristiche di imaging. (8)

Il nuovo INRG Staging System (INRGSS) stadia il tumore prima della chirurgia o della terapia e include, in caso di malattia localizzata, due stadi: stadio L1 (tumore che non coinvolge strutture locali ) o L2 ( tumore ad invasività locale) in base al fatto che uno o più dei 20 image-defined risk factors (IDRFs) siano presenti. (Tab 1). Gli stadi M e MS si riferiscono a tumori già metastatici o con INSS 4 o 4s.

Gli IDRFs sono fattori di rischio chirurgici, basati sui dati radiologici, che classificano il rischio e le difficoltà di asportazione tumorale al momento della diagnosi. (8,9,10)

<b>Descriptions of IDRFs</b>	
Anatomic Region	Description
Multiple body compartments	Ipsilateral tumor extension within two body compartments (ie, neck and chest, chest and abdomen, or abdomen and pelvis)
Neck	Tumor encasing carotid artery, vertebral artery, and/or internal jugular vein Tumor extending to skull base Tumor compressing trachea
Cervicothoracic junction	Tumor encasing brachial plexus roots Tumor encasing subclavian vessels, vertebral artery, and/or carotid artery Tumor compressing trachea
Thorax	Tumor encasing aorta and/or major branches Tumor compressing trachea and/or principal bronchi Lower mediastinal tumor infiltrating costovertebral junction between T9 and T12 vertebral levels
Thoracoabdominal junction	Tumor encasing aorta and/or vena cava
Abdomen and pelvis	Tumor infiltrating porta hepatis and/or hepatoduodenal ligament Tumor encasing branches of superior mesenteric artery at mesenteric root Tumor encasing origin of celiac axis and/or origin of superior mesenteric artery Tumor invading one or both renal pedicles Tumor encasing aorta and/or vena cava Tumor encasing iliac vessels Pelvic tumor crossing sciatic notch
Intraspinal tumor extension	Intraspinal tumor extension (whatever the location) provided that more than one-third of spinal canal in axial plane is invaded, the perimedullary leptomenigeal spaces are not visible, or the spinal cord signal intensity is abnormal
Infiltration of adjacent organs and structures	Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodenopancreatic block, and mesentery

Source.—Reference 8. Conditions that should be recorded but are not considered IDRFs are multifocal primary tumors, pleural effusion with or without malignant cells, and ascites with or without malignant cells.

**tabella 1**

## Stadiazione

Attualmente esistono due sistemi di stadiazione dei tumori neuroblastici: INSS (International Neuroblastoma Staging System 1988,1993) (11,12) e INRGSS (INGR Staging System )(2009) (8).

L'INSS è una stadiazione clinico-chirurgica basata sui risultati delle indagini diagnostiche e sui risultati istologici della chirurgia iniziale . Tuttavia questo sistema non è utilizzabile per una classificazione di rischio pre-trattamento dei pazienti con tumore localizzato poiché si basa sull'estensione e sulla radicalità o meno della chirurgia.(13) (Tab. 2-3)

L'INRGSS nasce per classificare i tumori neuroblastici al momento della diagnosi prima della chirurgia o protocollo terapeutico. (Tab 3). Lo schema di classificazione INRGSS combina gli stadi INRG, l'età, l'istologia, il grado di differenziazione tumorale, N-Myc, presenza/assenza della delezione 11q e la ploidia. (Tab. 4) (14)

<b>Descriptions of Original INSS Tumor Stages</b>	
Tumor Stage	Description
1	Localized tumor with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor microscopically. Nodes attached to and removed with the primary tumor may be positive.
2A	Localized tumor with incomplete gross excision; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically
2B	Localized tumor with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor; enlarged contralateral lymph nodes negative microscopically
3	Unresectable unilateral tumor infiltrating across the midline (beyond the opposite side of the vertebral column) with or without regional lymph node involvement, or midline tumor with bilateral extension via infiltration (unresectable) or lymph node involvement
4	Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, and/or other organs (except as defined for stage 4S disease)
4S	Localized primary tumor (as defined for stage 1, 2A, or 2B disease) with dissemination limited to skin, liver, and/or bone marrow (limited to infants younger than 1 year, marrow involvement of less 10% of total nucleated cells, and MIBG scan findings negative in the marrow)

Source.—Reference 6.

tabella 2

### Descriptions of New INRG Tumor Stages

Tumor Stage	Description
L1	Localized tumor not involving vital structures, as defined by the list of IDRFs, and confined to one body compartment
L2	Local-regional tumor with presence of one or more IDRFs
M	Distant metastatic disease (except stage MS tumor)
MS	Metastatic disease in children younger than 18 months, with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow

Source.—Reference 8. Complete definitions of these stages are cited in the text. IDRFs = image-defined risk factors.

tabella 3

INRG Stage	Age (months)	Histologic Category	Grade of Tumor Differentiation	MYCN	11q Aberration	Ploidy	Pretreatment Risk Group	
L1/L2		GN maturing; GNB intermixed					A Very low	
L1		Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA			B Very low	
				Amp			K High	
L2	< 18	Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA	No		D Low	
					Yes		G Intermediate	
					No		E Low	
	≥ 18	GNB nodular; neuroblastoma	Differentiating	NA	Yes		H Intermediate	
							Poorly differentiated or undifferentiated	
							Amp	N High
M	< 18			NA		Hyperdiploid	F Low	
	< 12			NA		Diploid	I Intermediate	
	12 to < 18			NA		Diploid	J Intermediate	
	< 18			Amp			O High	
	≥ 18						P High	
MS	< 18			NA	No		C Very low	
					Yes		Q High	
					Amp		R High	

tabella 4

## **Fattori prognostici**

**Età** bambini di età inferiore all'anno di vita hanno prognosi migliore di quelli con età maggiore.

## **Stadio**

**Sede** tumori mediastinici e cervicali hanno generalmente prognosi migliore rispetto ai retroperitoneali anche se la sede va correlata allo stadio, all'età e ai fattori di rischio istologici e biologici

**Fattori istologici** sulla base delle caratteristiche istopatologiche si può classificare un tumore neuroblastico a prognosi favorevole o sfavorevole tenendo conto della definizione istologica, del MKI (indice mitosi/carioressi) e dell'età del paziente

**Fattori biologici** attualmente considerato il fattore prognostico più importante

- Amplificazione dell'oncogene N-Myc (fattore sfavorevole)
- Delezione cromosoma 1p36 (fattore sfavorevole)
- DNA index indica il contenuto cellulare di DNA (diploide o tetraploide è fattore sfavorevole)

## **PRINCIPI DI TRATTAMENTO**

Gli attuali protocolli di trattamento dei tumori neuroblastici comprendono una combinazione di chemioterapia di induzione, chirurgia, radioterapia, terapia biologica e, quando possibile, in casi selezionati, osservazione clinica.

Il paziente viene stratificato in una fascia di rischio sulla base dei fattori prognostici clinici e delle caratteristiche istologiche e biologiche del tumore stesso: rischio basso/intermedio/ alto rischio. Sulla base di questi gruppi di rischio viene definita l'intensità e la tipologia di trattamento.(15,16)

### **Tumori neuroblastici a basso rischio**

Entrano in questo gruppo pazienti in stadio 1 e 2 eccetto quelli con amplificazione del gene N-Myc.

Il trattamento è chirurgico e risolutivo nel 95% dei casi. In caso di amplificazione di N-Myc viene prevista chemioterapia.

### **Tumori neuroblastici a rischio intermedio**

Entrano in questo gruppo neuroblastomi localmente avanzati e non operabili alla diagnosi (stadio 3) N-myc non amplificati e quelli in stadio 4 con età inferiore all'anno. Il trattamento solitamente prevede chemioterapia adiuvante e trattamento chirurgico differito. Il tasso di sopravvivenza si aggira tra il 50% ed il 60% dei casi.

### **Tumori neuroblastici ad alto rischio**

Entrano in questo gruppo pazienti con neuroblastomi stadio 3 e 4 N-Myc amplificati e quelli con malattia metastatica con età superiore all'anno. Anche in questi casi il trattamento prevede chemioterapia pre-operatoria, chirurgia e successiva chemioterapia spesso rinforzata da radioterapia. Il tasso di sopravvivenza non supera il 30%.

### **Neuroblastoma 4s**

Entrano in questo gruppo pazienti di età inferiore all'anno di vita con peculiarità cliniche specifiche. Anche queste forme devono essere tipizzate sotto il profilo istologico e biologico anche se raramente presentano caratteri sfavorevoli.

Queste forme solitamente entrano in stretto monitoraggio e vanno sottoposte a chemioterapia e/o chirurgia se l'evoluzione clinica peggiora o se vi sono caratteri sfavorevoli.

## **IL RUOLO DELLA CHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI NEUROBLASTICI**

La gestione terapeutica dei tumori prevede sempre un approccio multidisciplinare in cui la chirurgia riveste sempre un ruolo pressochè costante, sia in fase diagnostica che terapeutica.

Attualmente per quanto riguarda i tumori neuroblastici non vi sono ancora precise linee guide relative al miglior approccio/tecnica chirurgica, né relative all'estensione della resezione chirurgica e al corretto timing chirurgico. Tutto dipende dalla sede e dalla natura della massa. Il goal della chirurgia nel trattamento dei pazienti affetti da tumori neuroblastici è l'asportazione pressochè totale della massa (>90%) rispettandone l'integrità e riducendo quanto più possibile l'invasività ed il danno dei tessuti e degli organi circostanti. Pertanto considerata la variabilità clinica e di sede ogni caso va individualmente affrontato e discusso da un'equipe multidisciplinare al fine di definirne il miglior approccio.

Gli IDRFs sono utili indicatori per valutare il rischio chirurgico e la possibile estensione della resezione. In particolare l'estensione midollare del tumore, la compressione tracheale e l'estensione intorno ad arterie principali hanno una grande influenza sul risultato chirurgico e la sopravvivenza. (17,18)

Il trattamento chirurgico del neuroblastoma è classicamente attraverso approccio open, mentre è ancora non vi è unanime consenso sull'utilizzo della chirurgia mini-invasiva (MIS) nei tumori solidi in età pediatrica. MIS è ampiamente utilizzata e standardizzata per diagnosi, biopsia e staging (19, 20, 21). I progressi e l'expertise raggiunta con le tecniche mini-invasive (MIS) hanno dimostrato essere possibile, sicuro e riproducibile un approccio laparoscopico nel trattamento dei tumori in età pediatrica con anche evidenti vantaggi nei confronti della chirurgia open in termini di decorso post-operatorio, riduzione del dolore post-operatorio, riduzione dei tempi di inizio della chemioterapia e migliore risultato estetico.(22)

Sono molti gli studi in letteratura che evidenziano la fattibilità e la sicurezza dell'approccio laparoscopico ai tumori neuroblastici sia toracici che addominali in pazienti accuratamente selezionati con un tasso di morbidità sovrapponibile alla chirurgia tradizionale. (19)

### *Tumori neuroblastici addominali*

Considerando che l'85% della localizzazione dei NB addominali è localizzato a carico della ghiandola surrenale, l'approccio mini-invasivo ha preso molto spazio per la sede retroperitoneale e le piccole dimensioni dell'organo.

Nel 2020 l'Ipeg ha proposto delle linee guida per le indicazioni al trattamento chirurgico dei tumori neuroblastici surrenali che sono riassunte nella tabella .

(Tab 5 )

IPEG guidelines for the surgical management of adrenal masses in children. [18].

---

For advanced neuroblastoma, open resection recommended, laparoscopic biopsy may be performed  
Laparoscopic resection considered for small neuroblastic tumors without invasion

- Size <6 cm
- Lack of enlarged veins or other vessel invasion
- Lack of invasion of adjacent organs

Extract tumor using endobag  
Laparoscopy appropriate for pheochromocytomas, adrenal hyperplasia, and benign adrenal lesions

---

IPEG, International Pediatric Endosurgery Group.

### **tabella 5**

Il ruolo degli IDRFs, la sede, le dimensioni della massa e i rapporti con le strutture circostanti sono i fattori che portano a scegliere tra la chirurgia tradizionale e la chirurgia laparoscopica.

Gli approcci possono essere:

- transperitoneale a riproporre una tecnica che riprende l'accesso open alla ghiandola surrenale (figura 1)
- retroperitoneale (figura 2)
- laparoscopica con decubito laterale (figura 3)
- robotica

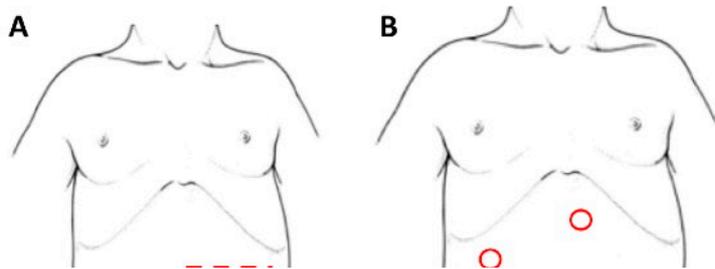


figura 1

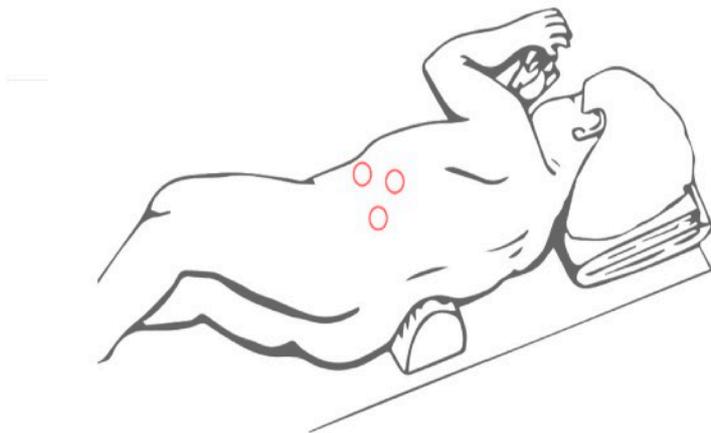


figura 2

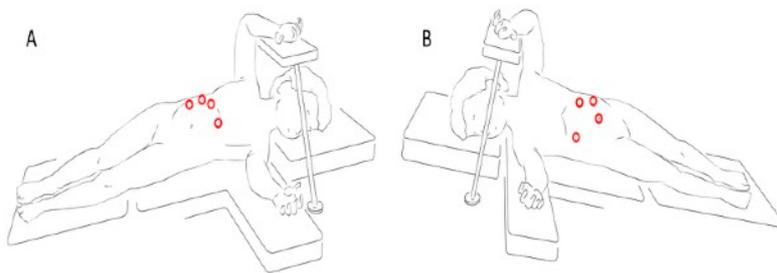


figura 3

Per quanto riguarda l'approccio laparoscopico il paziente viene posto in decubito semilaterale in anti-Trendelenburg, con posizionamento di ottica 30° e trocar operativi (2-3) (figura 3). Questa posizione permette un'ottima esposizione della ghiandola surrenale, una rapida possibilità di conversione ed è ideale per tumori di piccole dimensioni. Alcuni autori evidenziano maggior rischio di spillage e recidiva in sede di trocar ( 23).

Nel caso di tumori molto piccoli , assenza di coinvolgimento linfonodale e vascolare, l'approccio retroperitoneale può essere una sicura e valida alternativa.

L'utilizzo del Robot è stato descritto nella chirurgia dei tumori neuroblastici addominali (24), ma l'età e le dimensioni dei pazienti con NB spesso rendono non possibile questo approccio.

Relativamente alle complicanze e ai problemi più comuni relativi a chirurgia mini-invasiva:

-Il tasso di conversione solitamente è per ragioni tecniche quali sanguinamento, non completo controllo e visualizzazione delle strutture vitali, impossibilità di ottenere una soddisfacente/completa resezione della massa nel rispetto dei criteri oncologici

-Non vi è chiara evidenza di ricorrenza di malattia nelle sedi dei trocar (19)

#### *Tumori neuroblastici toracici*

I neuroblastomi toracici sono circa il 15% dei casi e spesso hanno una prognosi migliore rispetto a quelli addominali. Sulla base della natura della massa, l'estensione e le caratteristiche biologiche del tumore è indicato scegliere il miglior approccio chirurgico.

Il tradizionale approccio open è posterolaterale con il paziente spezzato ed il braccio corrispondente sollevato e questo permette un ottimo approccio al mediastino. Gli svantaggi di questo approccio sono il rischio di lesioni e alterazioni alla scapola ed al braccio omolaterale, alterazioni della funzione polmonare e dolore cronico post-toracotomia. (figura 4)

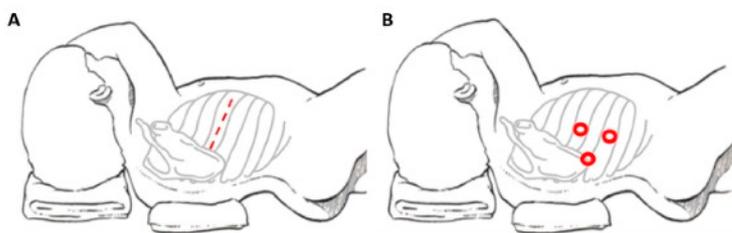


figura 4

Nell'adulto la toracosopia è l'approccio di elezione ai tumori mediastinici con elevato tasso di successo in termini di resezione, tasso di conversione (tra il 13% e il 40% ) e utilizzo della mini-toractomia di servizio. (25)

Nel paziente pediatrico MIS è standardizzata ed efficace nella diagnosi, biopsia e staging.(26)

Le questioni tecniche della MIS nei tumori toracici riguardano:

- l'esclusione del polmone omolaterale e la *single lung ventilation*
- la necessità di asportare la massa senza spillage quindi con l'utilizzo di una endo-bag o in alcuni casi di una mini-toracotomia di servizio
- la rapida possibilità di conversione

In generale i tumori neuroblastici toracici per la loro natura istologica e biologica hanno spesso una prognosi migliore rispetto alle localizzazioni intraddominali e per questo una incompleta resezione (>90%) è ritenuta accettabile e qualora vi sia infiltrazione del midollo e contatto con arterie la magnificazione videolaparoscopica permette un'ottimale visualizzazione dei forami spinali, delle arterie intercostali e della catena del simpatico paravertebrale.

Come per i tumori addominali la resezione toracoscopica è più fattibile in assenza di IDRFs anche se un solo studio menziona questi fattori di rischio nel planning chirurgico dei tumori neuroblastici (27).

Le complicanze dell'approccio mini-invasivo sono sovrapponibili a quello open (anche se i dati comparativi sono solo retrospettivi) e comprendono: chilotorace in particolare nelle localizzazioni toraciche alte vicino alla catena del simpatico, conversione (con tasso non significativo), recidiva in sede di trocar non significativamente correlata alla MIS.

## SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è di valutare il ruolo della chirurgia mini-invasiva nel trattamento dei tumori neuroblastici sia in fase diagnostica che terapeutica, attraverso l'esperienza maturata su 4 casi trattati presso la nostra U.O. di Chirurgia Pediatrica.

## MATERIALI E METODI

Tra il 2018 e il 2020 sono stati operati presso l'U.O. di Chirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma 4 pazienti affetti da tumore neuroblastico localizzato : 2 casi in torace ed 2 casi in sede addominale.

### CASO 1

Femmina di 7 anni con febbre e linfadenopatia dolente al cavo ascellare. All'Rx torace è stata riscontrata massa mediastinica a localizzazione posteriore sinistra di circa 7,5 cm. E' stata pertanto eseguita TC torace che ha evidenziato *presenza di massa solida (45 U.H. circa) localizzata in sede paravertebrale sinistra che si estende cranio-caudalmente per circa 60 mm dalla II alla VI vertebra toracica. Essa presenta diametri assiali massimi di circa 33x42 mm con margini netti e ben definibili nella sua porzione a contatto con il parenchima polmonare.*

*Essa prende rapporti stretti rapporti di continuità/contiguità:*

- a destra con le vertebre toraciche superiori e l'aorta discendente;*
- posteriormente con 6 archi posteriori costali;*
- superiormente con il mediastino, il tratto iniziale dell'aorta discendente, e il ramo sinistro della arteria polmonare;*
- a sinistra con il parenchima polmonare non determinando segni di compressione parenchiamale.(...)Pacchetto linfonodale ascellare a sinistra (circa 37x20 mm in toto) dove il linfonodo maggiore, dotato di enhancement, presenta dimensioni di circa 23 mm. (figura 6)*



figura 6

Successivamente la paziente ha eseguito RMN rachide in toto che ha confermato una lesione espansiva in sede paraspinale sinistra (33x42x60 mm). La lesione presenta lieve impegno dell'imbocco del forame di coniugazione a D3-D4 di questo lato. Tale neoformazione è riferibile in prima ipotesi a neoplasia neuroectodermica primitiva (ganglioneuroma?), di cui non è comunque possibile escludere una componente neuroblastica. Si segnala la presenza di linfadenopatie ascellari e sovraclaveari omolaterali.

Dopo gli accertamenti oncoematologici (PET total-body, Scintigrafia MIBG e SPECT toracica, VES 28mm, NSE 10,29 ug/l, alfa-fetoproteina 0,35 IU/ml, beta-HCG 0,00 UI/ml, cromograninaA: 19,5 ng/ml, catecolamine urinarie negative, ecografia addome nei limiti) la bambina è stata sottoposta a biopsia toracoscopica della massa con diagnosi di *Ganglioneuroma (stroma schwanniano dominante)*.

E' stata pertanto successivamente sottoposta ad asportazione subtotale della massa per via toracoscopica. All'esame istologico definitivo della massa è stata confermata la diagnosi di **Ganglioneuroma (stroma schwanniano dominante), sottotipo maturante, escissione marginale**.

La paziente è entrata in percorso di follow-up Oncoematologico.

## CASO 2

Maschio 4 anni con tosse persistente. Riscontro all’Rx torace di lesione paravertebrale destra. Eseguita RMN encefalo e rachide con evidenza di *neoformazione di forma grossolanamente rotondeggiante situata in sede paravertebrale antero-laterale destra da D3 a D5, delle dimensioni di 34 (diametro anteroposteriore) per 31 (diametro supero-inferiore) per 32 (diametro latero-laterale). Essa contrae rapporti con i corpi vertebrali, il margine anteriore delle articolazioni costo-vertebrali, la carena ed il bronco primario di destra, impronta il polmone e si estende medialmente nel forame neurale di D4-D5 omolaterale che appare lievemente allargato.*

*La lesione è caratterizzata da enhancement di tipo intenso ed eterogeneo e da segnale lievemente ipointenso nelle sequenze T2 in relazione a cellularità elevata. (figura 7)*



figura 7

Dopo gli accertamenti oncoematologici ( Scintigrafia Total Body, , NSE 16,74 ug/l, LDH 741 UI/L, catecolamine urinarie significative con aumento Dopamina e acido omovanilico, ecografia addome nei limiti) il bambino è stato sottoposto a biopsia toracoscopica della massa con diagnosi di **Ganglioneuroblastoma, “intermixed”, ricco in stroma schwanniano.**

Il bambino è stato successivamente operato con asportazione subtotale della massa per via toracoscopica. L’istologia ha confermato la diagnosi biptica.

il paziente è entrato in percorso di follow-up Oncoematologico.

### CASO 3

Maschio 11 anni. Anamnesi di febbre, nausea e pollachiuria persistente. Riscontro ecografico di formazione soprarrenale a destra di 4 cm. E' stata pertanto eseguita una RMN che ha evidenziato *In sede sottodiaframmatica destra, adiacente al pilastro del diaframma ed in stretta contiguità con la vena cava che appare improntata, si documenta formazione espansiva (circa 42 x 45 x48 mm), isointensa rispetto ai reni in tutte le sequenze ,ma senza chiara evidenza di sistema collettore nè di polo vascolare. Dopo somministrazione di mdc si osserva disomogeneo enhancement.* (figura 8)



figura 8

Dopo gli accertamenti oncoematologici (Scintigrafia con Tc-MAG3 negativa. NSE 16,29 Ug/L , epinefrina urinaria 24/h 13,4 ug/L , norepinefrina 48,6 ug/L, dopamina urinaria/24 ore 2672,2 ug/L, ac Omovanilico urinario 13,9 mg/L), il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico di asportazione totale della massa per via laparoscopica.

In 5<sup>a</sup> giornata post-operatoria è stata necessaria revisione chirurgica per emorragia da un accesso dei trocar.

All'esame istologico diagnosi di **Ganglioneuroma, sottotipo "maturing", istotipo favorevole secondo INPC.**

Il paziente è entrato in follow-up oncoematologico.

#### CASO 4

Femmina 3 mesi. Riscontro ecografico di formazione solida di 5 cm di pertinenza renale. E' stata eseguita RMN addome con conferma di *massa ovalare solida delle dimensioni massime di 52 x 51 x 58 mm (ap x ll x cc) non chiaramente indissociabile dal III craniale del rene destro, che presenta segnale omogeneamente ipointenso in T1, disomogeneamente iperintenso in T2, marcata restrizione della diffusività e disomogenea impregnazione postcontrastografica.*

*Tale lesione impronta cranialmente il fegato e presenta circoscritta area di contatto con la colecisti, medialmente impronta la vena cava inferiore (regolarmente pervia) e disloca un poco caudalmente la vena renale destra. Non chiaramente visualizzabile o riconoscibile il surrene destro. A livello del peduncolo vascolare renale omolaterale in sede para-retrocavale, indissociabile dalla suddetta massa, presenza di formazione solida delle dimensioni assiali di 15x13x20 mm con analoghe caratteristiche di segnale (adenopatia? surrene dislocato?). Non lesioni focali a carico dei restanti organi parenchimatosi, in particolare regolare il rene sinistra per dimensioni e segnale. Non liquido libero. Vescica scarsamente distesa. (figura 9)*

figura 9



Criteri per Protocollo UMBRELLA 2016

Dimensioni massa = 52 x 51 x 58 mm

Volume massa =  $5.2 \times 5.1 \times 5.8 \times 0,523 = 80$  cc

Trombosi cava inferiore = no

Trombosi vena renale = no

Linfonodi = sospetto ilare renale  
15x13x20 mm

Liquido libero = no

Rene controlaterale = non anomalie

Infiltrazioni Psoas = no

Numerose calcificazioni = no

Parenchima renale visibile = si

Processo totalmente extrarenale = no

Alla scintigrafia con Tc-MAG3 conferma di lesione ad elevata attività metabolica in ipocondrio destro compatibile con neuroblastoma.

NSE elevato, Ac Vinilmandelico e Omovanilico urinari elevati. Ipertensione arteriosa. La paziente è stata sottoposta a biopsia laparoscopica della massa surrenalica destra che ha permesso la diagnosi di **Neuroblastoma scarsamente differenziato, N-Myc negativo, alterazioni cromosomiche numeriche NCA.**

Per la presenza di sintomi, l'età < 18 mesi, le valutazioni biologiche (alterazioni numeriche) la malattia è stata classificata in stadio L2 a basso rischio e trattata secondo protocollo SIPOEN-LINES : 2 cicli chemioterapici (CARBO-VP16) – RMN- 2 cicli chemioterapici (CARBO-VP16).

All'RMN di controllo (6 mesi dalla diagnosi): *la nota formazione surrenalica destra presenta dimensioni massime di 11x19x12 mm. Ridotta la componente fluida. Non segni di restrizione DWI. Invariati i rapporti con le strutture anatomiche adiacenti.*



figura 6

La paziente è stata a questo punto sottoposta a intervento chirurgico di asportazione della lesione surrenalica residua per via laparoscopica.

La massa è risultata all'esame istologico senza evidente componente neoplastica residua.

La paziente è attualmente in follow-up oncoematologico.

## RISULTATI

Sono stati retrospettivamente analizzati 4 casi di tumori neuroblastici trattati dalla stessa equipe: di questi 2 pazienti maschi e 2 pazienti femmine con età media alla diagnosi 5,5 anni (3 mesi-11 anni)

Tipologia di tumore neuroblastico:

- Ganglioneuroma (stroma Schwanniano dominante) paravertebrale, toracico
- Ganglioneuroblastoma "intermixed", ricco in stroma schwanniano paravertebrale, toracico
- Ganglioneuroma sottotipo "maturing", surrenalico
- Neuroblastoma scarsamente differenziato, N-Myc negativo, alterazioni cromosomiche numeriche NCA, surrenalico

Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti con tecnica mini-invasiva. In 3/4 casi è stata eseguita biopsia videolaparoscopica e successiva asportazione chirurgica della massa.

Sono stati eseguiti due accessi toracoscopici con accesso postero laterale e due accessi laparoscopici transperitoneali.

Tempo medio chirurgico : 3 ore e 20 minuti

In 3 casi su 4 è stata possibile l'asportazione massa completa, in un caso l'asportazione è stata subtotale.

Nei casi eseguiti in toracosopia non è stata eseguita l'intubazione selettiva con la ventilazione monopolmonare.

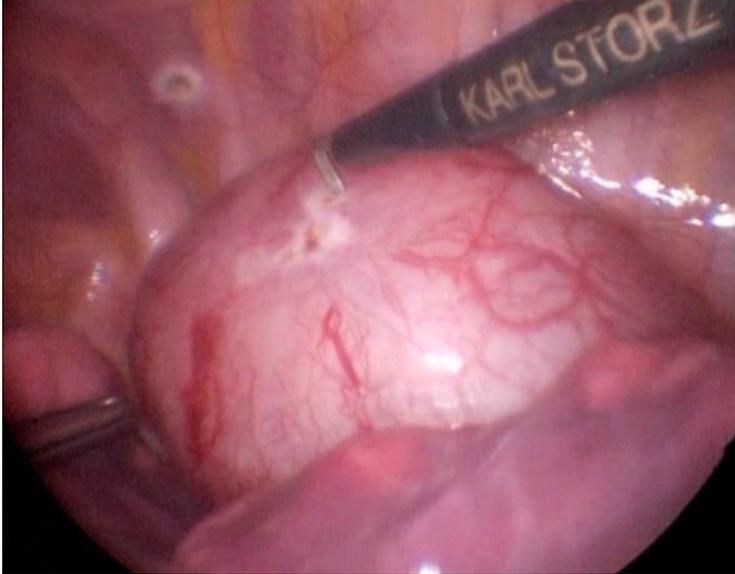
L'estrazione delle masse è stata eseguita con endobag e nei due casi toracici con mini-toraco di servizio.

La procedura ablativa è stata facilitata dalle ridotte aderenze post-biottiche.

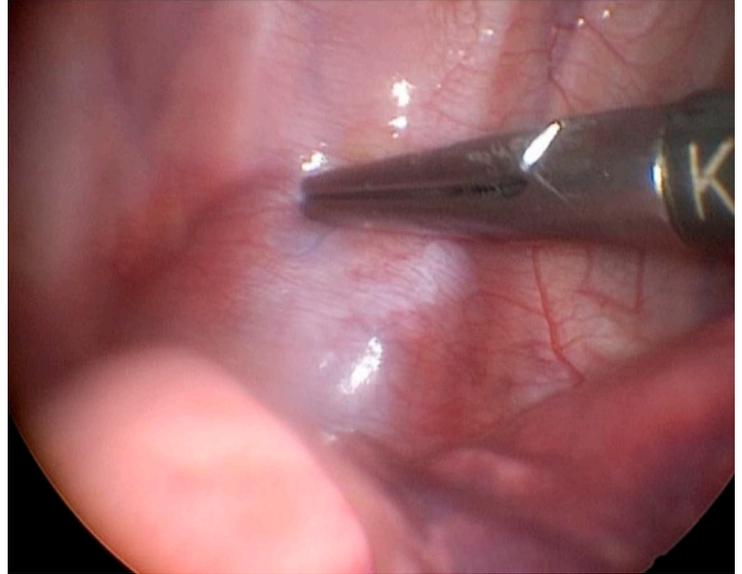
Nessuna conversione e una sola complicanza legata a sanguinamento post-operatorio di parete in un accesso dei trocar.

Ottimo risultato estetico e controllo del dolore post-operatorio.

Nessun caso di recidiva locale e, al momento, nessuna ricaduta di malattia



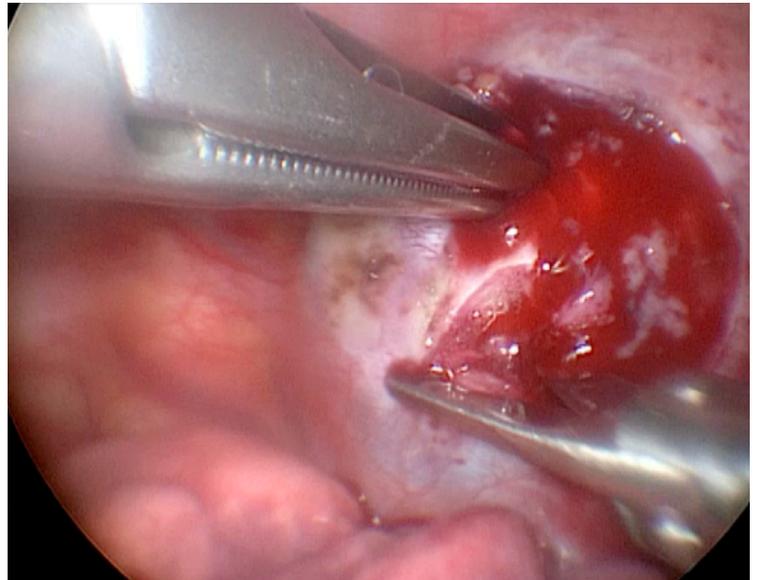
biopsia caso 1



biopsia caso 2



biopsia caso 2



biopsia caso 2

## DISCUSSIONE

La chirurgia è un pilastro fondamentale nel trattamento multidisciplinare dei pazienti con patologia neoplastica e una completa e sicura resezione chirurgica rappresenta ancora una sfida chirurgica.

Per quanto riguarda i tumori neuroblastici non è definibile un gold standard relativo al trattamento chirurgico a causa dell'elevata variabilità di presentazione, la localizzazione anatomica, l'età del paziente, lo stadio e le caratteristiche biologiche del tumore stesso.

L'approccio chirurgico, inoltre, dipende molto dall'esperienza del chirurgo e dalla confidenza con la tecnica.

Diversi studi negli ultimi anni hanno iniziato a confrontare la chirurgia tradizionale open e la chirurgia mini-invasiva, ma le esistenti evidenze non forniscono sufficienti dati per determinare la migliore pratica clinica per i tumori neuroblastici e per creare protocolli standardizzati di trattamento.

L'IPEG per la prima volta nel 2010 ha proposto delle linee guida (classe III di evidenza) per il trattamento chirurgico dei tumori neuroblastici surrenalici in età pediatrica. Queste linee guida evidenziano il fatto che, per procedere ad approccio MIS a questi tumori, i pazienti devono essere accuratamente selezionati, in particolare basandosi sull'età e sulla presenza di IDRF's. Queste linee guida definiscono che l'approccio MIS ai tumori surrenalici e alla biopsia surrenale è tecnicamente possibile in età pediatrica. In particolare nel caso di stadi avanzati di neuroblastoma è possibile eseguire la biopsia laparoscopica, mentre in caso di malattia localizzata l'utilizzo della chirurgia mini-invasiva è indicata purché vengano rispettati i principi oncologici. (Tab 5) L'approccio laparoscopico può inoltre essere considerato in quei casi di tumore ad alto rischio che risponde bene alla chemioterapia neoadiuvante. In presenza di virilizzazione, Sindrome di Cushing o sospetto di adenocarcinoma surrenalico la laparoscopia è fortemente sconsigliata. I vantaggi dell'approccio MIS sono noti: piccoli accessi, ridotto dolore post-operatorio, ripresa rapida delle normali attività, ripresa rapida dell'alimentazione, meno aderenze post-operatorie, magnificazione con miglior visualizzazione delle strutture sensibili (vascolari, limiti del tumore, innervazione).

Allo stato attuale l'approccio MIS è considerato sicuro nei piccoli tumori toracici o addominali nei quali non vi siano IDRFs, nel rispetto dei principi oncologici e sulla base dell'expertise del chirurgo.

Nella nostra esperienza la chirurgia mini-invasiva è stata utilizzata con successo sia in fase bioptica che terapeutica definitiva.

Per quanto riguarda la biopsia l'approccio MIS ha permesso di portare ad una diagnosi e tipizzazione istologica, di visualizzare in modo completo la massa e i rapporti anatomici della stessa ed ha ridotto la reazione aderenziale post-operatorio favorendo la successiva chirurgia. Per quanto riguarda la tumorectomia l'approccio MIS è stato in tutti casi favorevole con ottima visualizzazione della massa e dei rapporti con gli organi e strutture circostanti e senza complicanze intraoperatorie né conversione.

Possiamo pertanto concludere che l'approccio mini-invasivo ai tumori neuroblastici è mandatorio in fase bioptica e da considerare in fase terapeutica, dopo accurata selezione multidisciplinare del paziente e nel rispetto dei criteri oncologici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma.  
N Engl J Med. 2010 Jun 10;362(23):2202-11.
2. Okamatsu C, London WB, Naranjo A, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Look AT, LaQuaglia M, Maris JM, Cohn SL, Matthay KK, Seeger RC, Saji T, Shimada H. Clinicopathological Characteristics of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report From the CCG and COG  
Pediatr Blood Cancer. 2009 Oct;53(4):563-9.
3. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al.  
Terminology and morphologic criteria of Neuroblastic tumors:  
Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee  
Cancer 1999;86:364-372
4. Maris JM, Hogarty MD, Bagatelli R, Cohn SL  
Neuroblastoma  
Lancet 2007; 369:2016-20
5. Kaplan S, Holbrook C, McDaniel H, Buntain W, Crist W.  
Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood.  
Am J Dis Childhood 1980; 134: 21–24
6. Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al.  
Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop  
on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in  
Genoa, Italy, 2004.  
Cancer Lett 2005; 228: 275–82.
7. D'Angio GJ, Evans AE, Koop CE.  
Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis.  
Lancet 1971; 297:1046–49.
8. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL,  
Kanegawa K, Giammarile F, Schmidt M, Shulkin BL, Matthay KK, Lewington VJ,  
Sarnacki S, Hero B, Kaneko M, London WB, Pearson AD, Cohn SL, Monclair T;  
International Neuroblastoma Risk Group Project.  
Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: consensus Report  
from the International Neuroblastoma Risk Group Project  
Radiology. 2011 Oct;261(1):243-57
9. Kushner BH , LaQuaglia MP , Kramer K ,Cheung NK .  
Radically different treatment recommendations for newly diagnosed  
neuroblastoma: pitfalls in assessment of risk .  
J Pediatr Hematol Oncol 2004 ; 26 ( 1 ) : 35 – 39 .

10. Siegel MJ , Jaju A . MR imaging of neuroblastic masses .  
Magn Reson Imaging Clin N Am 2008 ; 16 ( 3 ): 499 – 513, vi .
  
11. Brodeur GM , Seeger RC , Barrett A , et al .International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma .  
J Clin Oncol 1988 ; 6 ( 12 ): 1874 – 1881
  
12. Brodeur GM , Pritchard J , Berthold F , et al .  
Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment .  
J Clin Oncol 1993 ; 11 ( 8 ): 1466 – 1477
  
13. Monclair T , Brodeur GM , Ambros PF , et al .The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report .  
J Clin Oncol 2009 ; 27 ( 2 ): 298 – 303 .
  
14. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, London WB, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Simon T, Cohn SL, Pearson AD; INRG Task Force.  
The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System : An INRG Task Force Report  
J Clin Oncol. 2009 Jan 10;27(2):298-303
  
15. Park, J.R.; Bagatell, R.; London, W.B.; Maris, J.M.; Cohn, S.L.; Mattay, K.K.; Hogarty, M. Children’s Oncology Group’s 2013 blueprint for research: Neuroblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013, 60, 985–993
  
16. Fati F, Pulvirenti R, Paraboschi I, Martucciello G.  
Surgical Approaches to Neuroblastoma: Review of the Operative Techniques Children (Basel). 2021 May 25;8(6):446
  
17. Ryan, A.L.; Akinkuotu, A.; Pierro, A.; Morgenstern, D.A.; Irwin, M.S.  
The role of surgery in high-risk neuroblastoma.  
*J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2020, 42, 1–7.
  
18. Zhang, A.-A.; Pan, C.; Xu, M.; Wang, X.-X.; Ye, Q.-D.; Gao, Y.-J.; Tang, J.-Y.  
Association of image-defined risk factors, tumor resectability, and prognosis in children with localized neuroblastoma.  
*World J. Pediatr.* 2019, 15, 572–579
  
19. Gurria JP, Malek MM, Heaton TE, Gehred A, Lautz TB, Rhee DS, Tracy ET, Grant CN, Baertshiger RM, Bruny J, Christison-Lagay ER, Rodeberg DA, Ehrlich PF, Dasgupta R, Aldrink JH.  
Minimally invasive surgery for abdominal and thoracic neuroblastic tumors: A systematic review by the APSA Cancer committee  
*J Pediatr Surg.* 2020 Nov;55(11):2260-2272

20. Petty JK, Bensard DD, Partrick DA, Hendrickson RJ, Albano EA, Karrer FM. Resection of Neurogenic Tumors in Children: Is Thoracoscopy Superior to Thoracotomy?  
J Am Coll Surg. 2006 Nov;203(5):699-703
21. Holcomb GW III. Indications for minimally invasive surgery in pediatric oncology.  
Pediatr Endos Innov Tech 2001;5:299-303.
22. Iwanaka T, Arai M, Ito M, et al. Surgical treatment for abdominal neuroblastoma in the laparoscopic era.  
Surg Endosc 2001; 15:751-754.
23. de Barros, F.; Romão, R.L.P.; de Pinho-Apezato, M.L.; Velhote, M.C.P.; Ricardi, L.R.S.; Leal, A.J.G.; Tannuri, A.C.A.; Carvalho, B.; Odone-Filho, V.; Tannuri, U. Laparoscopic Adrenalectomy in Children for Neuroblastoma.  
Surg. Laparosc. Endosc. Percutaneous Tech. 2012, 22, 79-81.
24. Mitra, A.P.; Vasquez, E.; Kokorowski, P.; Chang, A.Y. Robotic adrenalectomy in the pediatric population: Initial experience case series from a tertiary center.  
BMC Urol. 2020, 20, 1-5.
25. Riquet M, Mouroux J, Pons F, et al. Videothoracoscopic excision of thoracic neurogenic tumors.  
Ann Thorac Surg 1995;60: 943-946.
26. Petty, J.K.; Bensard, D.D.; Partrick, D.A.; Hendrickson, R.J.; Albano, E.A.; Karrer, F.M. Resection of Neurogenic Tumors in Children: Is Thoracoscopy Superior to Thoracotomy?  
J. Am. Coll. Surg. 2006, 203, 699-703.
27. Irtan S, Brisse HJ, Minard-Colin V, et al. Minimally invasive surgery of neuroblastic tumors in children: indications depend on anatomical location and image-defined risk factors.  
Pediatr Blood Cancer 2015;62:257-61.