

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

ATS Pavia

**GRAND ROUNDS CLINICI
DEL MERCOLEDÌ**
con il Policlinico San Matteo

1° incontro

6 aprile 2022

A cura di Direzione Amministrativa e Direzione Scientifica

**COMPETENZA MULTIDISCIPLINARE E RICERCA NEL
TRATTAMENTO DI UN TUMORE LIFE-THREATENING IN UNA
BIMBA DI 4 ANNI**

*Prof.ssa Giovanna Riccipetioni
Direttore U.O.C. Chirurgia Pediatrica*



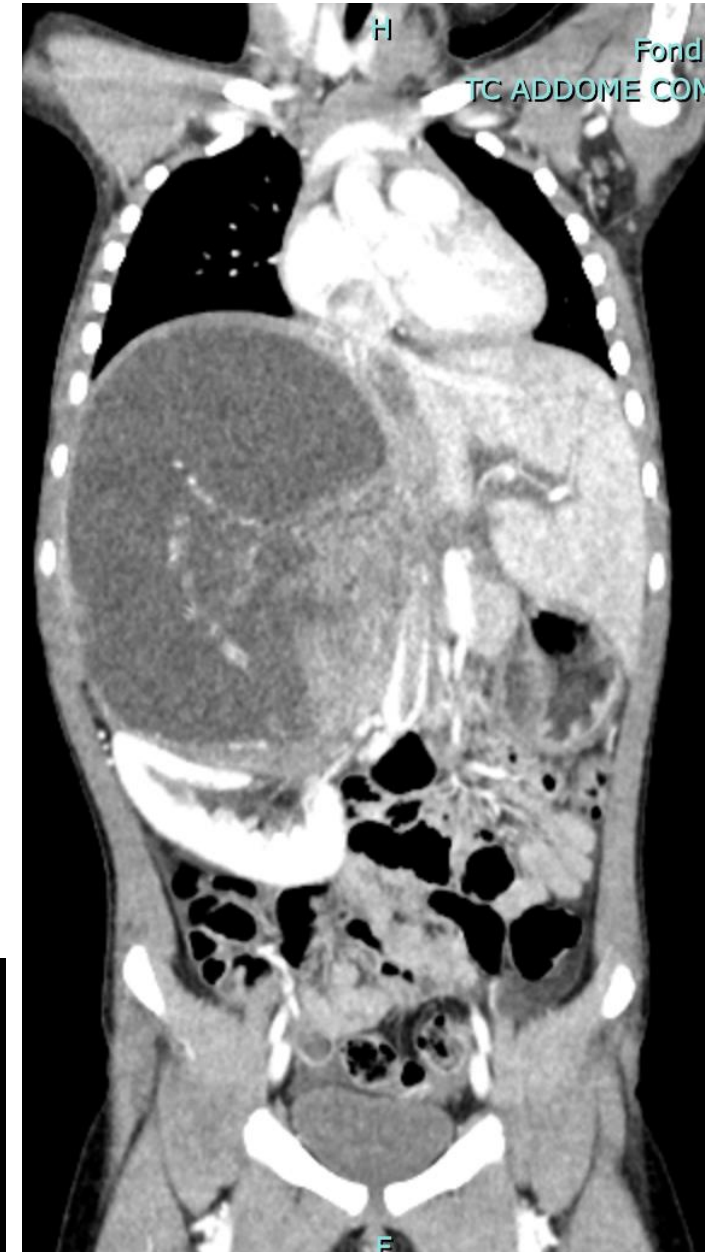
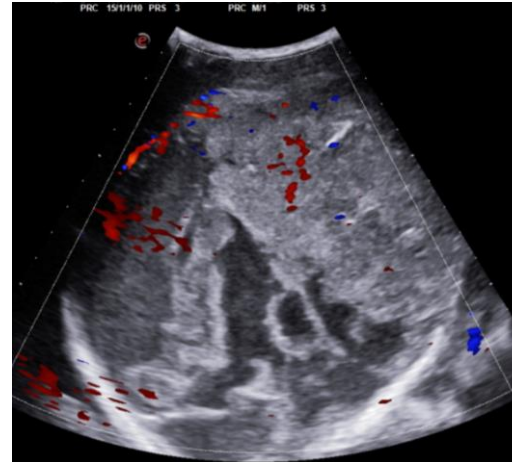
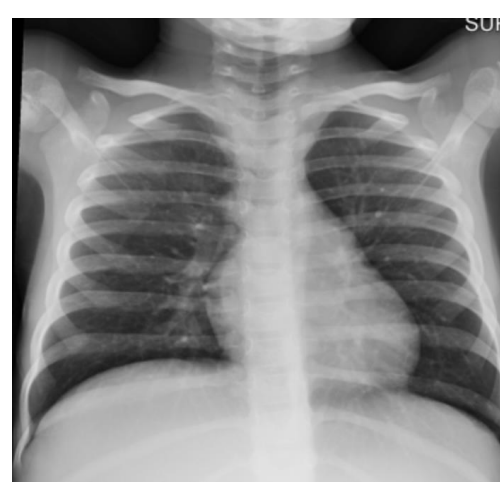
UNIVERSITÀ
DI PAVIA

g.riccipetioni@smatteo.pv.it

S.B., F, 2017

04/02/2021: accesso in PS per distensione addominale

- RX TORACE → negativo
- ECO ADDOME → massa addominale
- TC TORACE/ADDOME → voluminosa lesione espansiva in loggia renale-surrenale destra con trombosi estesa dalla vena cava inferiore fino al piano valvolare dell'atrio destro e al setto atrioventricolare
- ECOCOLORDOPPLER CARDIACO → massa in atrio destro (55 x 26 mm) determinante dislocamento della valvola tricuspide.



Origine: Renale? Surrenale?

Condizione life-threatening

- **DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE** (Oncoematologia pediatrica, Cardiologia pediatrica, Chirurgia Pediatrica, Rianimazione 1, Cardiochirurgia; Dott. Spreafico, Istituto Nazionale Tumori di Milano - Coordinatore Nazionale AIEOP per i tumori renali pediatrici; team PICU Bergamo).
- **CHEMIOTERAPIA EMPIRICA PRE-OPERATORIA PER NEFROBLASTOMA**
(*PROTOCOLLO UMBRELLA SIOP-RTSG 2016*)
 - *Actinomicina D: 45 mcg/kg ev bolo in data 05/02/2021.*
 - *Vincristina: 1.5 mg/m² ev bolo in data 05/02/2021.*
 - *Terapia anticoagulante con Enoxaparina*

TUMORE RENALE O SURRENALE ?

TUMORE RENALE (Tumore di Wilms)

Pro: Trombo-embolia neoplastica in v.cava inferiore e nelle camere cardiache
Contro : Aspetto dislocato del rene

TUMORE SURRENALE (Neuroblastoma)

Pro: Aumento NSE; Ferritina; Catecolamine urinarie (OMV; VM)
Sede surrenale della massa; dislocazione del rene

Contro : Trombo-embolia neoplastica in v.cava inferiore e nelle camere cardiache

TUMOR MARKERS

- **NSE:** 738 ng/ml (<15ng/ml)
- **Catecolamine urinarie:** acido omovanillico 15 mg/24 h, acido vanilmandelico 7 mg/24 h
- **BOM :** negativa
- **SCINTIGRAFIA 123-I-MIBG (12/02)**

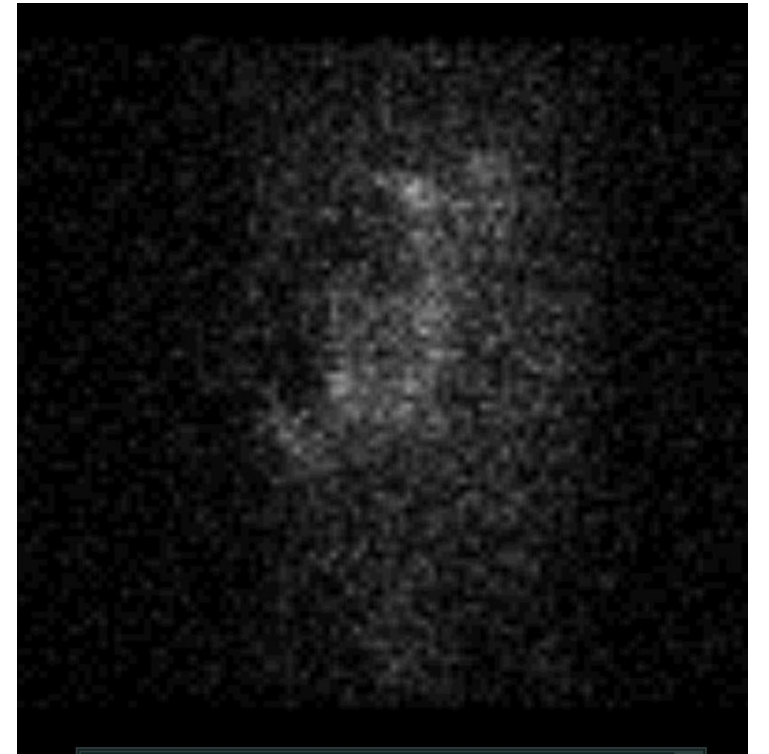
Positivà dell'accumulo di tracciante a livello della massa e del trombo in vena cava inferiore/atrio destro



NEUROBLASTOMA IV STADIO HR

Protocollo NB-AR-01, versione HR-NBL-1.7/SIOPEN

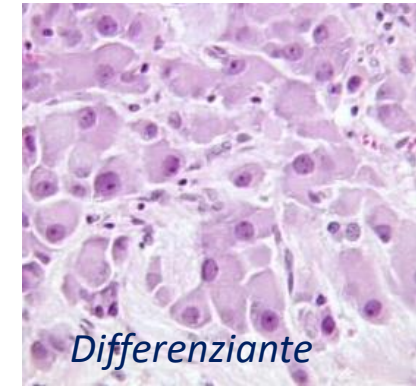
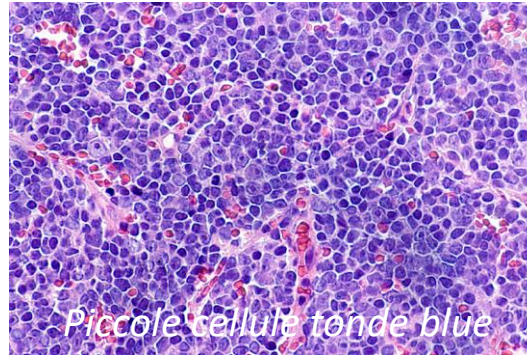
- *Vincristina:* 1,5 mg/m²ev bolo in data 12/02/2021 (G +0);
- *Carboplatino:* 750 mg/m²e.v. in 1 ora in data 12/02/2021 (G +0);
- *Etoposide:* 175 mg/m²e.v. in 4 ore in data 12 e 13/02/2021 (G +0 e +1)



INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA PATHOLOGY CLASSIFICATION

1. NEUROBLASTOMA

indifferenziato
scarsamente differenziato
differenziante

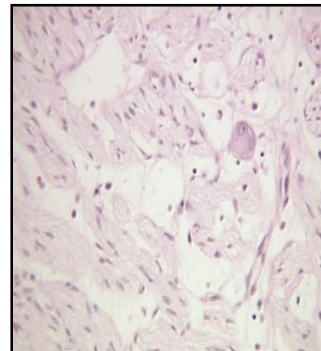


2. GANGLIONEUROBLASTOMA NODULARE



4. GANGLIONEUROMA

maturante
maturo



3. GANGLIONEUROBLASTOMA INTERMIXED



Table 2.

International Neuroblastoma Risk Group Staging System

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

STADIAZIONE

INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP STAGING SYSTEM

- Ø Scopo: riproducibilita'
- Ø E' una stadiazione prechirurgica

INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA STAGING SYSTEM - INSS (1989)

STADIO 1:

tumore completamente resecabile senza infiltrazioni linfonodali

STADIO 2A:

tumore non completamente resecabile con linfonodi omolaterali negativi

STADIO 2B:

tumore non completamente resecabile con linfonodi omolaterali positivi

STADIO 3:

tumore che supera la linea mediana della linea mediana con o senza linfonodi controlaterali positivi

tumore che non supera la linea mediana con linfonodi controlaterali positivi

STADIO 4:

metastasi a distanza (scheletro, midollo osseo, cute ed altri organi)

STADIO 4s:

limitato ai bambini con età minore di un anno e con disseminazione limitata al fegato e midollo osseo escludendo l'osso

- **(19/02) RIVALUTAZIONE CARDIOLOGICA**

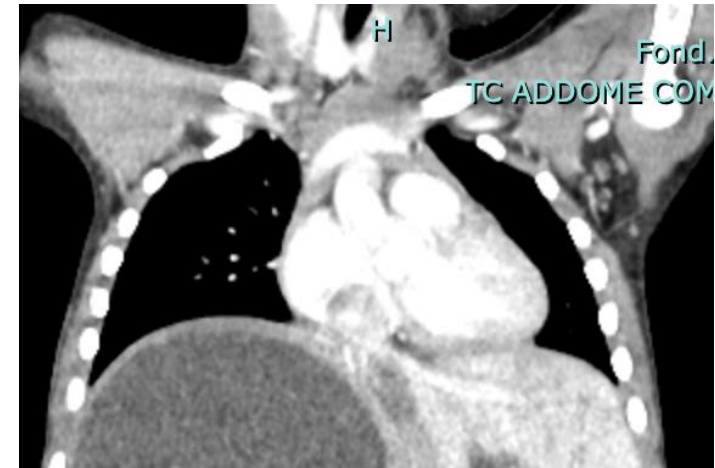
Trombo neoplastico in AD flottante

→ Rischio elevato di embolia polmonare massiva



- **(25/02) INTERVENTO CARDIOCHIRURGICO** (*Cardiologia Gaslini di Genova*)
By-pass cardiopolmonare (CEC)

Sternotomia mediana, resezione della lesione endoatriale, asportazione di parte della massa trombotica estesa in vena cava inferiore



Valutazione genetica del tumore asportato e del midollo

- Studio dell'amplificazione **Oncogene MYCN** (04/03/2021): **gain** (prognosi negativa)
- Delezione 1p; duplicazione 2p, banda 2p25.3-p22.3; duplicazione 17q; banda 17q21.32-q25.3.
- Alterazioni cromosomiche strutturali coinvolgenti una o più delle seguenti regioni cromosomiche frequentemente implicate nel neuroblastoma (delezione 1p, 3p, 4p, 6q; 11q; duplicazioni 1q, 2p, 17q); amplificazione degli oncogeni CDK4, MDM2 e FRS2 su cromosoma 12q.

Esame istologico : **Neuroblastoma indifferenziato**

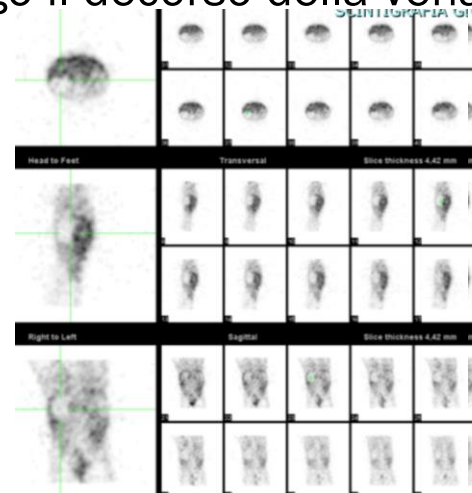
Stadiazione sec. INSS : **Stadio IV**

Per presenza di estesa malattia addominale con disseminazione trombotica cavale fino all'atrio destro. Non coinvolgimento midollare e metastatico.

→ **Protocollo NB-AR-01, versione HR-NBL-1.7/SIOPEN**

RIVALUTAZIONE DI MALATTIA AL TERMINE DELLA FASE DI INDUZIONE (Maggio 2021)

- **TC addome:** ancora apprezzabile massa surrenalica dx (9,2 x 9,2 x 7,2 cm), ancora apprezzabile voluminosa formazione trombotica in sede intracavale inferiore, che si estende da un piano immediatamente sottoepatico alla sede sovraepatica. Infiltrazione parete v.cava inferiore
- **Scintigrafia MIBG:** ridotta per estensione e intensità di captazione, l'area di accumulo localizzata perifericamente alla nota massa surrenalica destra. Non più francamente evidente l'accumulo del tracciante precedentemente descritto lungo il decorso della vena cava inferiore.
- **BOM:** negativa

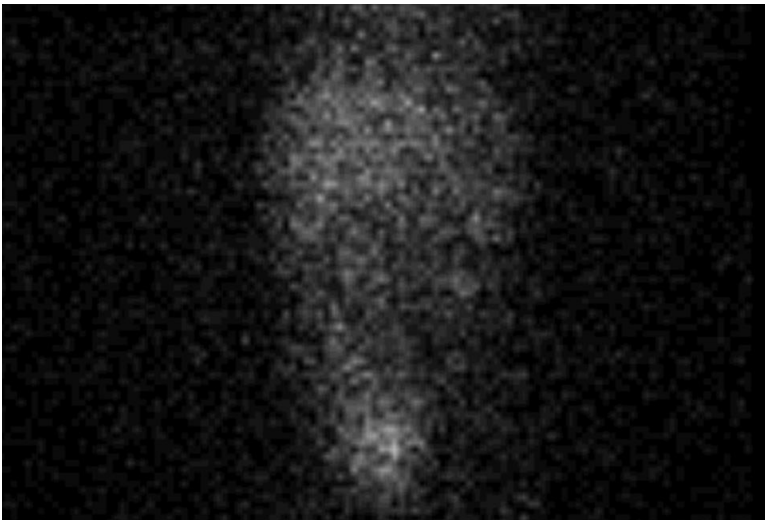


Fase di remissione parziale

Intensificazione con due cicli TVD (Topotecan-Vincristine-Doxorubicin)

RIVALUTAZIONE DI MALATTIA AL TERMINE DEI DUE CICLI TVD (Agosto 2021)

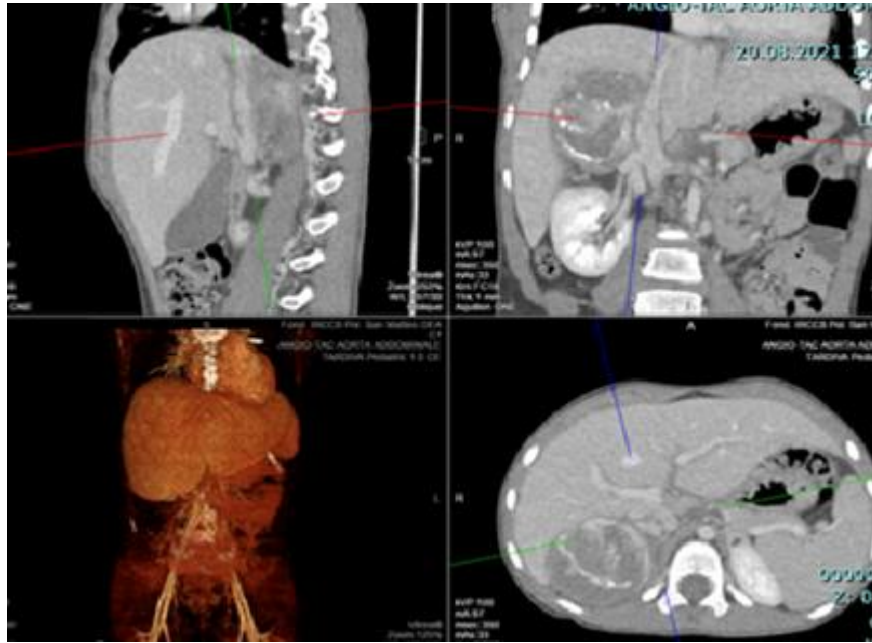
- **TC torace e addome (11/08/2021):** ulteriore riduzione dimensionale della nota massa surrenalica destra, 6,3x5,4x5 ncm (9,2x9,2x7,3 cm), con aumento della componente calcifica intralesionale. Nettamente ridotta anche la formazione trombotica endocavale, la VCI è pressoché completamente opacizzata dal MdC,
- **Scintigrafia MIBG (19/08/2021):** Sostanzialmente invariato, l'accumulo in corrispondenza della porzione periferica della nota massa surrenalica destra



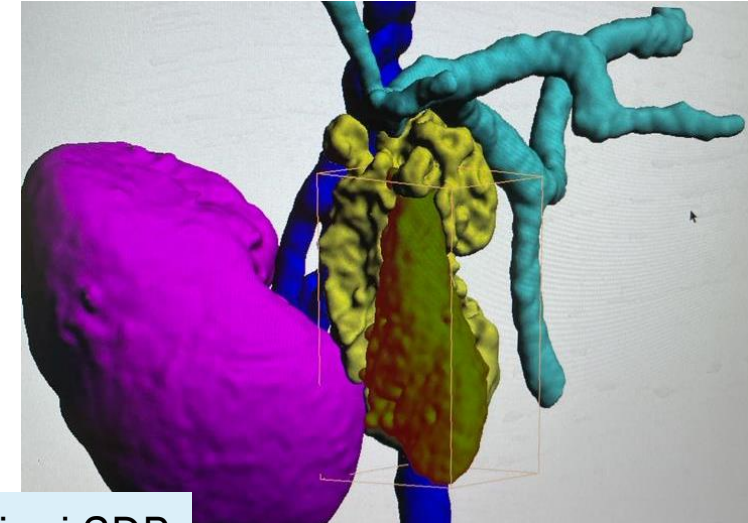
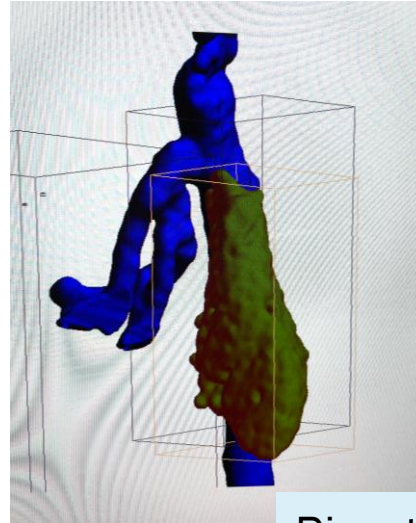
HTA (HIGH TECHNOLOGY ASSESSMENT)

ANGIOTC ADDOME (20/08/2021)

Ricostruzione 3D Laboratorio 3D4Med for Printing



AngioTAC con ricostruzioni

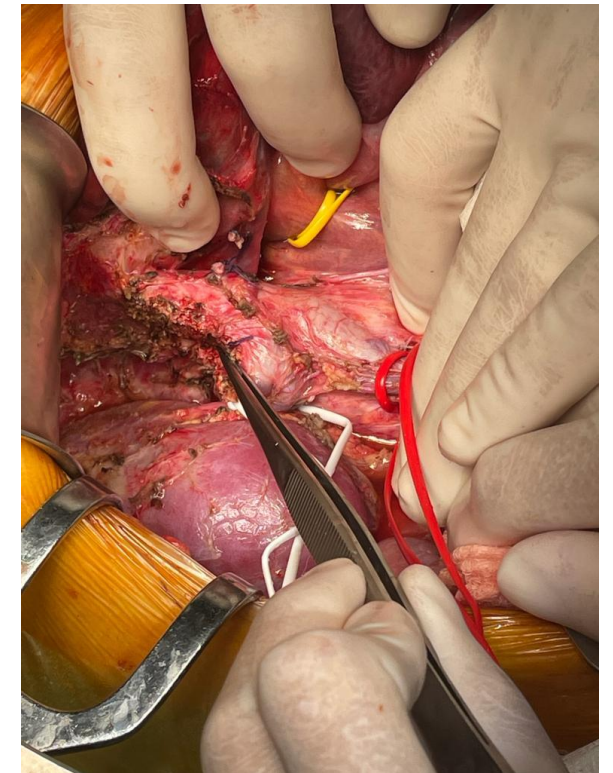
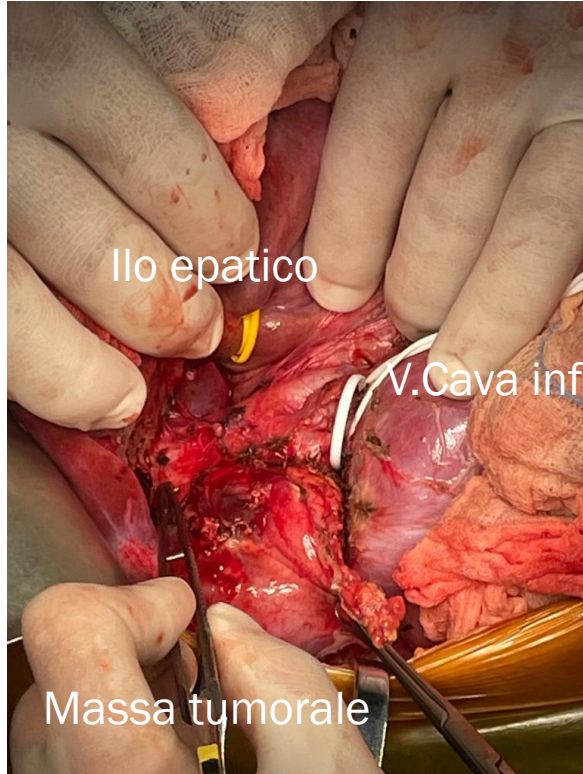


Ricostruzioni 3DP



CUSA con manipoli

24/08/2021: Laparotomia, asportazione della lesione neoplastica surrenalica con CUSA



Protocollo HR-NBL-1.7/SIOPEN

Fase di consolidamento, chemioterapia ad alte dosi (schema BuMel), trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche

Rivalutazione di malattia post-TCSE (Dicembre 2021)

- **BOM:** negativa
- **TC addome:** stabile il residuo in sede surrenalica dx, aumentato in dimensioni un residuo tissutale a ridosso del muscolo ileo-psoas di destra
- **MIBG:** non patologico accumulo del tracciante in regione surrenalica destra, nel residuo tumorale inglobato nella parete cavale, a ridosso del muscolo ileo-psoas di destra, e infine nei restanti distretti corporei esaminati



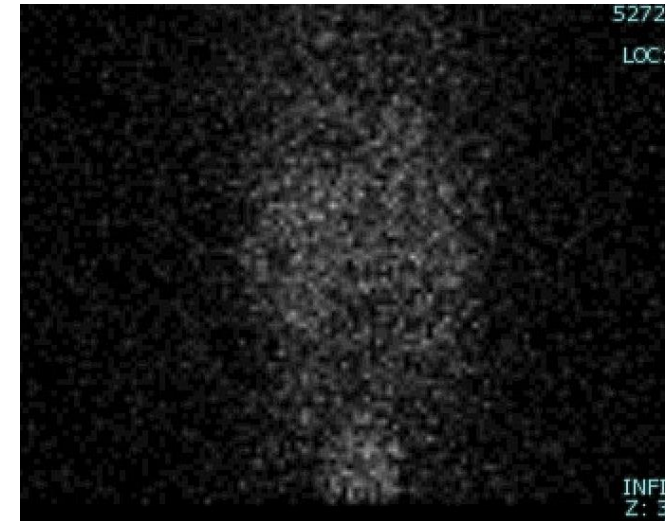
Radioterapia + Immunoterapia

(Terapia differenziante con Acido Retinoico + Anticorpo monoclonale Ch14.18/CHO Dinutuximab-Qarziba®)



Rivalutazione di malattia dopo Immunoterapia (Marzo 2022)

- **TC ADDOME (28/03):** incremento delle dimensioni del residuo (7.5x3 cm vs 2.4x1 cm) che si estende in sede pericavale ed interaorto-cavale, impronta il m.psoas e in sede prevertebrale destra
- **SCINTIGRAFIA MIBG (31/03):** Non aree di patologico accumulo del tracciante in regione retroperitoneale destra a ridosso del muscolo psoas omolaterale, sede di malattia in incremento dimensionale. Assenza di anomali accumuli nei restanti distretti corporei esaminati. Utile l'esecuzione di PET-TC.



PROBLEMI in DISCUSSIONE

Ricorrenza di massa in assenza di captazione al MIBG

IPOSTESI ?

- **NBL IN VIA DI DIFFERENZIAZIONE**
Pro: mancata captazione
Contro : insolito l'aumento volumetrico ; aumento di NSE
(24 ng il 13/01/22 a 132 ng/ml il 29/03/22)
- **EVOLUZIONE DEL NBL IN ALTRO TIPO DI TUMORE (Peripheral Neural sheath tumor; forme sarcomatose)**
Utilità di PET e biopsie chirurgiche



Grazie a

- ❖ *OncoEmatologi Pediatri (dott. Marco Zecca e dott. Federico Bonetti)*
- ❖ *Radiologi Pediatri (dott. M.Sole Prevedoni, Luca Iungarotti; Francesca Rella; Francesco Ballati)*
- ❖ *Medici Nucleari (dott. Giorgio Cavenaghi)*
- ❖ *Radiologi Interventisti (dott. Pietro Quaretti ; dott. Lorenzo Moramarco)*
- ❖ *Ingegneri 3D4Med (Ing.Stefania Marconi,Valeria Mauri; Erika Negrello)*
- ❖ *Anestesisti (dott.ssa Simonetta Mencherini)*
- ❖ *Rianimatori (Prof. Francesco Mojoli)*
- ❖ *Chirurghi Pediatri (Luigi Avolio; Mirko Bertozzi;Piero Romano; Alessandro Raffaele; Silvia Cavaiuolo; Marta Gazzaneo)*
- ❖ *Anatomo-Patologi (Marco Paulli; Marco Lucioni)*
- ❖ *Infermieri del Blocco Operatorio*
- ❖ *Infermieri del Reparto di Chirurgia Pediatrica*