

## **REGISTRAZIONE DEI TUMORI DEL TESSUTO EMOLINFOPOIETICO**



**La dimensione del mare,  
la trasparenza dell'acqua...**

**L'intervento affronterà i 3 ambiti delle emolinfopatie:**

**LINFOMI E LEUCEMIE LINFATICHE**

**LEUCEMIE MIELOIDI E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE**

**MIELOMA E ALTRE PATOLOGIE IMMUNOPROLIFERATIVE**

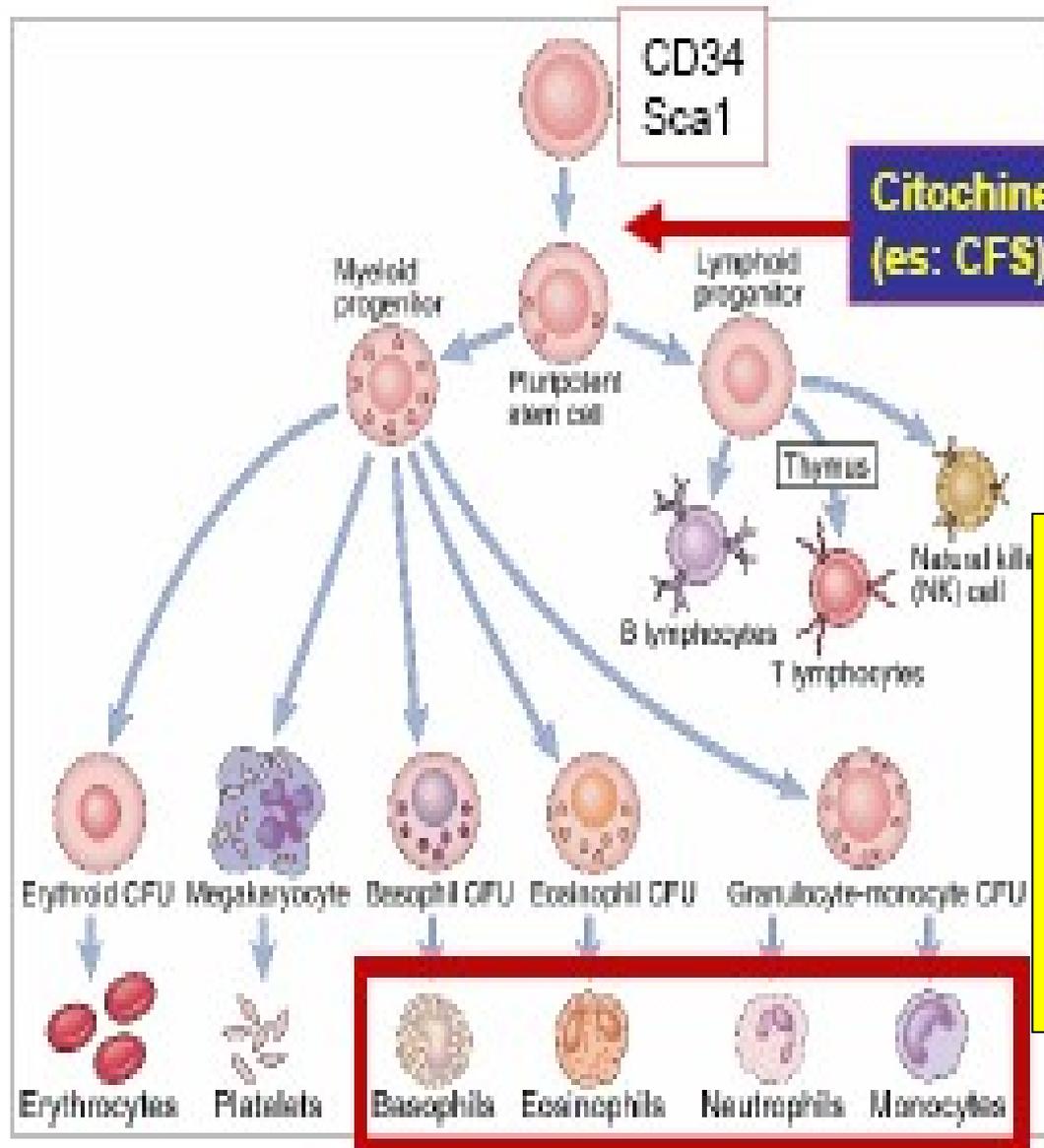
**evidenziando gli aspetti più critici per la registrazione, determinati da**

- nuove conoscenze scientifiche**
- nuovi sistemi di classificazione.**

**PRIMA PREMESSA : CENNI SULL'EMOLINFOPOIESI  
E SULL'APPARATO LINFOPOIETICO**

**Maturazione**

**Localizzazione dei linfociti B e T**



**Citochine stromali guidano l'emopoiesi (es: CFS)**

**Il sistema emolinfopoietico è un continuum di maturazioni con differenziazioni a partire da una cellula progenitrice unica.**

**Ogni step è potenzialmente in grado di dare origine ad una linea neoplastica (l'attività proliferativa è elevata)**

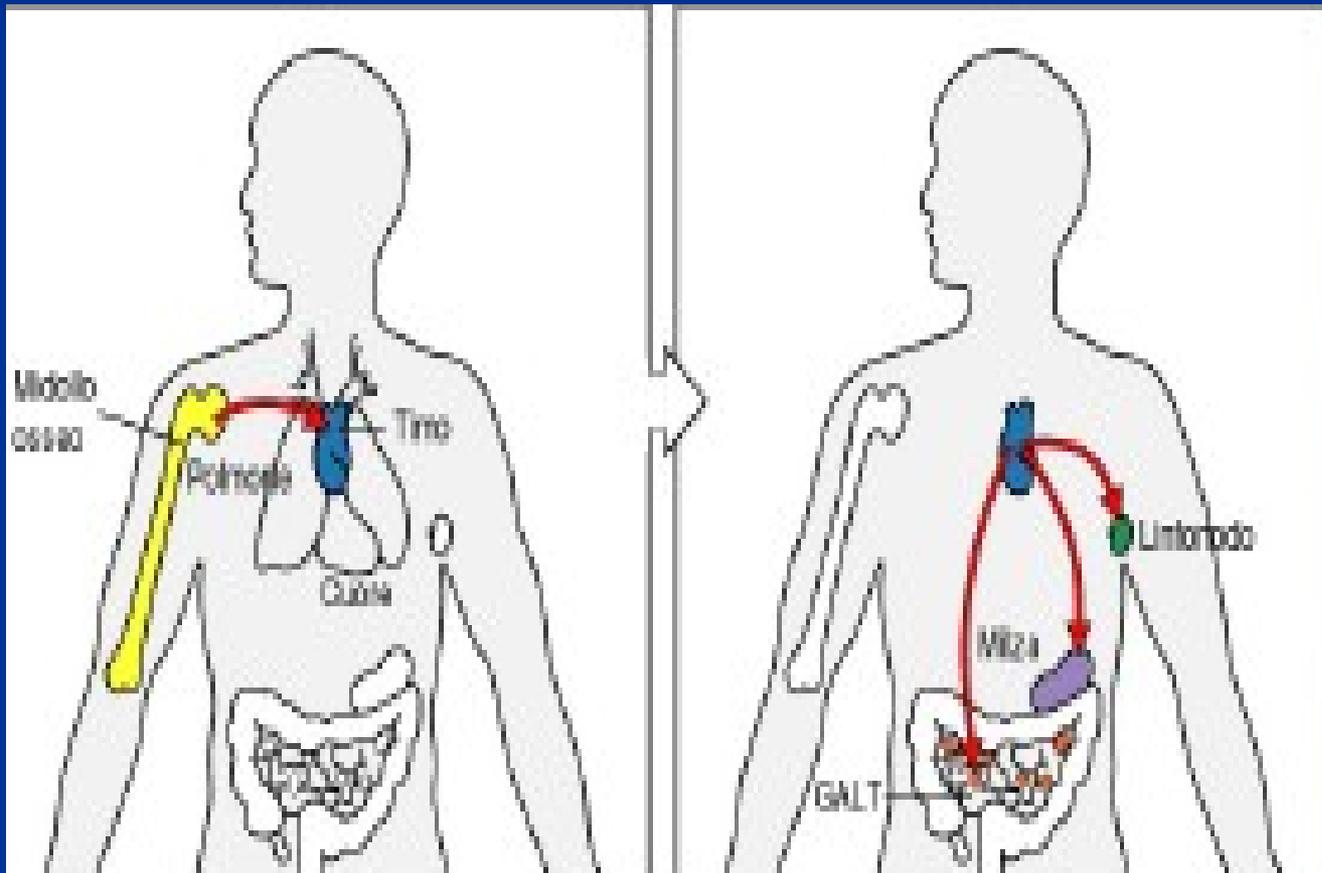
# SISTEMA IMMUNITARIO

## ORGANI PRIMARI : MIDOLLO E TIMO

Sede di origine delle cellule del sistema immunitario. Vi sono i precursori delle cellule B e T,

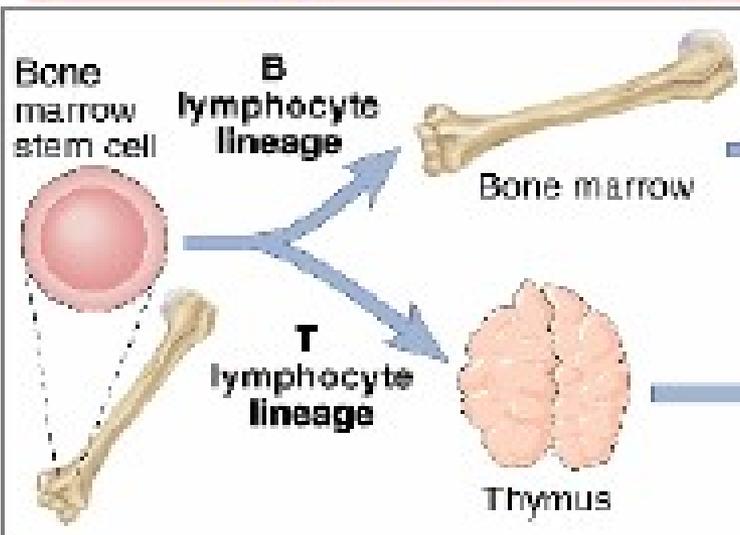
**ORGANI SECONDARI:** LINFONODI, MILZA, ANELLO DEL WALDEYER, PLACCHE DEL PEYER, TESSUTO LINFOIDE CUTE- BRONCO- E MUCOSA-ASSOCIATO

**sono le sedi in cui i linfociti maturi vergini vengono a contatto con gli antigeni, iniziando la proliferazione come cellule immunocompetenti che vengono rilasciate in circolo (cellule effettrici)**

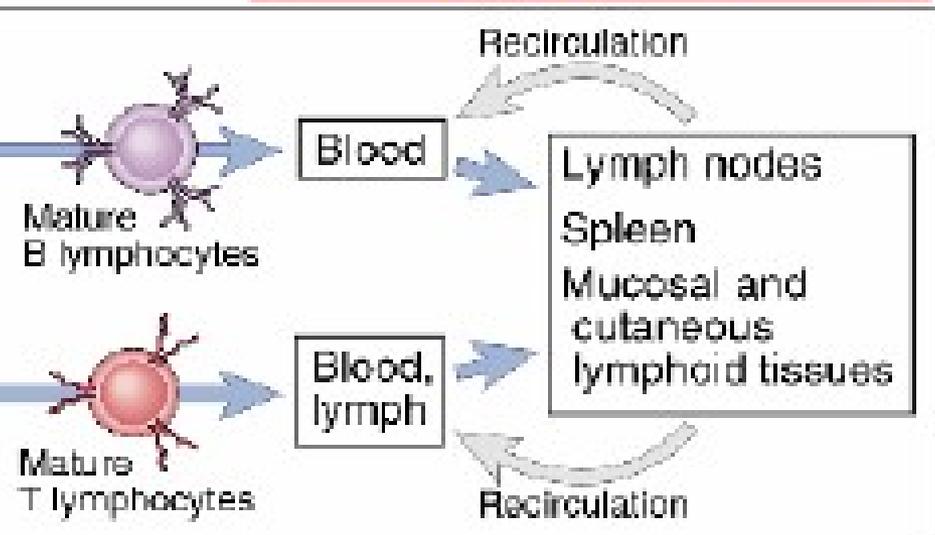


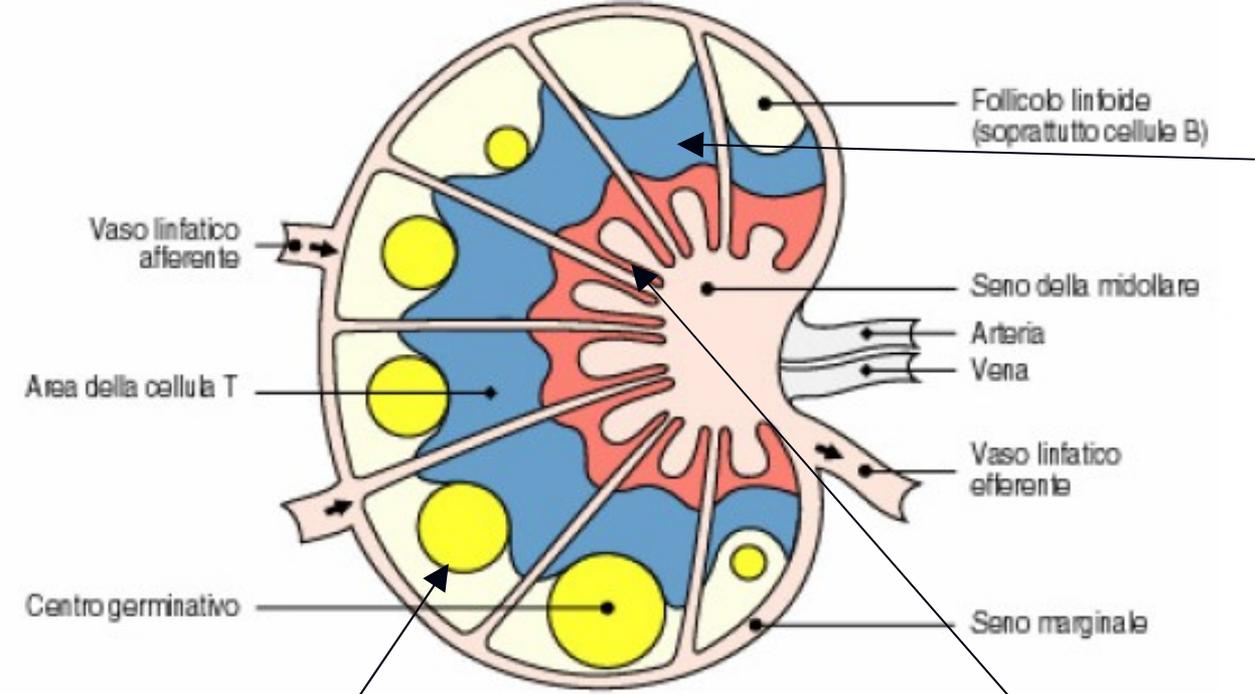
# ITER DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI

## Organi linfoidi primari o generativi



## Organi linfoidi secondari o periferici





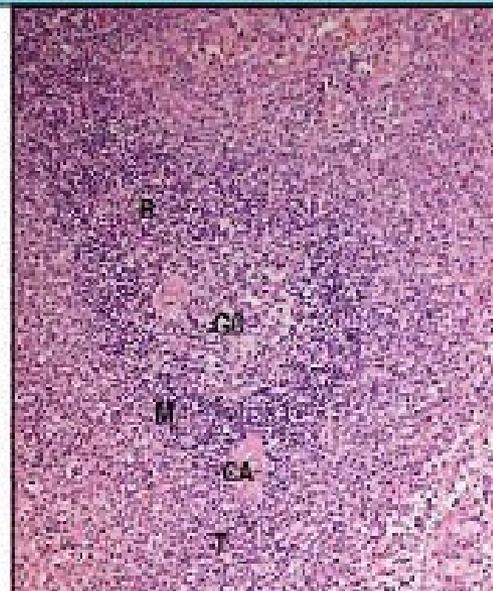
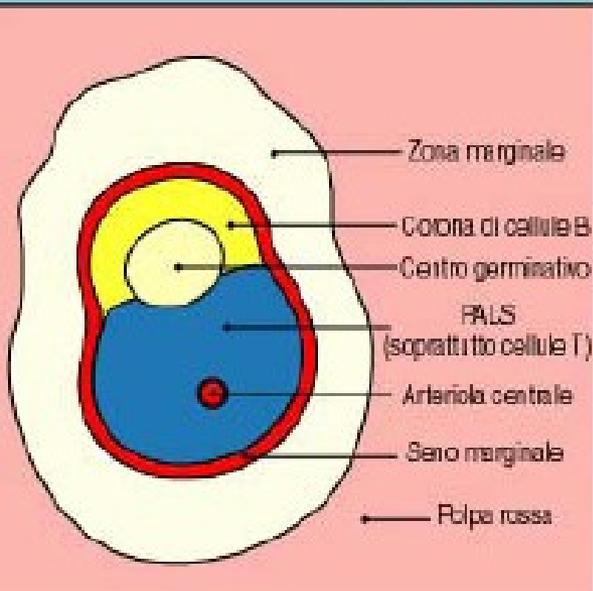
Nelle **ZONE PARACORTICALI** Avviene la prevalente produzione di **LINFOCITI T**

Nella **CORTECCIA** si trovano i follicoli linfatici, con i **CENTRI GERMINATIVI**, principale sede di formazione dei **LINFOCITI B**

Nella **ZONA MIDOLLARE** si formano seni e cordoni midollari. E' la principale sede di trasformazione in **plasmacellule Sintetizzanti Immunoglobuline**, e si trovano **Linfociti T attivati**

## LINFONODO

In essi ha inizio la risposta immunitaria ad antigeni proteici giunti per via linfatica (**funzione di filtraggio della linfa**): i linfociti vergini danno origine a linfociti immunocompetenti (**funzione di produzione di linfociti B e T**)



## Architetture simili sono presenti

- nella **MILZA** ( polpa bianca), in cui l'antigene proviene dal sangue. Nella polpa rossa avviene l'azione di emocateresi

- nelle **PLACCHE DI PEYER**, cui l'antigene arriva dal lume intestinale passando tra le cellule M

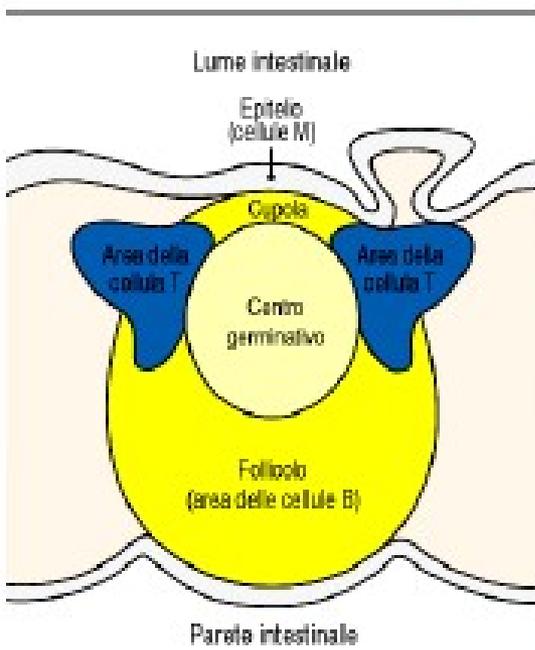
- nel **TESSUTO LINFOIDE ASSOCIATO A**

**BRONCHI (BALT)**  
**MUCOSE (MALT)**

nella corticale ci sono linfociti T,  
nella midollare linfociti B

Linfociti sono presenti anche nell'epitelio e nella lamina propria di mucose e cute

## Lume intestinale-placche del Peyer



## SECONDA PREMESSA: EVOLUZIONE DELLE CLASSIFICAZIONI DELLE EMOLINFOPATIE

### STORIA

La maggior parte delle classificazioni dei linfomi possono essere raggruppate in due categorie principali:

- secondo **criteri puramente morfologici** (dimensioni e forma delle cellule, tipo di crescita tumorale nell'ambito del linfonodo o di altri tessuti): **Rappaport** (1966) due tipi cellulari linfoide e istiomonocitoide e un terzo gruppo altamente indifferenziato, e prevede varianti diffuse e nodulari **“Working Formulation”** (1982)
- in relazione al corrispondente **stato di differenziazione linfocitaria**: **Kiel** (1974, aggiornata nel 1988)– distingue anche linee cellulari B e T **Lukes e Collins**

## SECONDA PREMESSA: EVOLUZIONE DELLE CLASSIFICAZIONI DELLE EMOLINFOPATIE

### STORIA

La maggior parte delle classificazioni dei linfomi possono essere raggruppate in due categorie principali:

- secondo **criteri puramente morfologici** (dimensioni e forma delle cellule, tipo di crescita tumorale nell'ambito del linfonodo o di altri tessuti):

- **Rappaport** (1966) due tipi cellulari linfoide e istiomonocitoide e un terzo gruppo altamente indifferenziato, e prevede varianti diffuse e nodulari
- **“Working Formulation”** (1982)

- in relazione al corrispondente **stato di differenziazione linfocitaria:**

- **Kiel** (1974, aggiornata nel 1988)– distingue anche linee cellulari B e T
- **Lukes e Collins**

### Classificazione di Rappaport.

Sulla base di due citotipi distinti nell'ambito del tessuto linfoide (la cellula linfoide propriamente detta e la cellula istio-monocitica), distingue i linfomi maligni in **linfocitico** ed **istiocitico**, a loro volta suddivisi in due sottogruppi, a seconda del grado di differenziazione.

Un terzo gruppo è quello dei linfomi **indifferenziati**, che deriverebbero dalle cellule staminali.

I linfomi possono presentarsi in forma nodulare, con prognosi migliore, o diffusa .

## **Classificazione di Kiel.**

Riconosce la distinzione tra linfociti B e linfociti T, per il diverso tipo di immunità mediata.

Al contrario di ciò che avviene per le emopatie, in cui è l'elemento immaturo a dare luogo a neoplasie, ogni stadio maturativo del linfocita può sviluppare un linfoma (linfoma centroblastico vs. linfoma centrocitico).

## **Classificazione di Kiel.**

Riconosce la distinzione tra linfociti B e linfociti T, per il diverso tipo di immunità mediata.

Al contrario di ciò che avviene per le emopatie, in cui è l'elemento immaturo a dare luogo a neoplasie, ogni stadio maturativo del linfocita può sviluppare un linfoma (linfoma centroblastico vs. linfoma centrocitico).

## **Working Formulation.**

Nasce da uno studio di confronto dei sei sistemi di classificazione più noti (classificazione di Dorfman, British National Lymphoma Investigation Classification, classificazione di Kiel, classificazione di Lukes e Collins, classificazione della WHO, classificazione di Rappaport).

Poiché nessuna si è rivelata superiore alle altre, si è proposta una "formulazione di equivalenti".

Vi sono dieci tipi istologici principali ,

Per ognuno sono definiti tre gruppi in base alla prognosi favorevole, intermedia, o sfavorevole, cui si aggiunge un gruppo definito miscelaneo.

## IL PROGRESSO DELLE CONOSCENZE

La diagnosi di **immunofenotipo** e le tecniche di **biologia molecolare** disponibili hanno mostrato come

- **le categorie individuate di linfoma fossero eterogenee**
- **l'utilizzazione del grado come base di studi fosse potenzialmente fuorviante**
- **la distinzione tra leucemie linfatiche e linfomi fosse largamente artificiosa**; essa rifletteva più che altro differenti quadri di diffusione nel singolo paziente, piuttosto che differenze sostanziali sotto il profilo cellulare o clinico
- anche nella **malattia di Hodgkin, la forma a predominanza linfocitaria, variante nodulare, è risultato essere a cellule B**

**Studi citogenetici** hanno rivelato il ruolo delle traslocazioni cromosomiche con disregolazione di singoli geni nella patogenesi e nel comportamento clinico di diversi tipi di leucemie e linfomi, anche se il quadro è ancora incompleto.

Ciò ha portato alla formulazione della **REAL classification** del 1994.

Anche se molti termini usati sono simili a quelli della Kiel, nella REAL le definizioni delle sono basate sulla **combinazione di caratteri morfologici, immunofenotipici, derivanti da anomalie genetiche e riferiti al comportamento clinico.**

**I linfomi non-Hodgkin vengono distinti**

**\* in base al tipo cellulare B , T e NK;**

**•In base all'origine da precursori linfoidei o da cellule linfatiche periferiche.**

**Il decorso clinico dei vari istotipi è differente, potendosi distinguere linfomi indolenti, moderatamente aggressivi, aggressivi, altamente aggressivi**

# IL PROGRESSO DELLE CONOSCENZE

Più del 90% delle neoplasie maligne del sistema linfatico possono essere valutati attraverso quest'approccio.

La **classificazione WHO** (2001) delle neoplasie ematologiche maligne è basata sugli stessi criteri e la sezione sulle malattie linfoproliferative è ampiamente simile.

Tuttavia molte delle categorie principali, come il **linfoma diffuso B a grandi cellule**, sono chiaramente eterogenee in termini di caratteristiche cliniche e di risposta al trattamento. In future queste potranno essere ulteriormente suddivise secondo criteri cellulari e molecolari, anche se attualmente non vi è consenso su come ciò dovrà essere fatto.

La valutazione del **grado di differenziazione** non è strettamente comparabile tra differenti sistemi di classificazione storici:

- \* nella classificazione di **Kiel**, è riferito alle **dimensioni** delle cellule tumorali
- nella **Working Formulation** deriva dai **dati prognostici** rilevati : “alto grado” definisce un tumore aggressivo, potenzialmente curabile attraverso la chemioterapia, mentre il concetto di “basso grado” è associato a linfomi più indolenti, ma spesso non curabili.

**Nella REAL/WHO non sono indicati gradi di malignità: i soli criteri istologici non sono reali indicatori prognostici**

**NB – LA DIFFERENZIAZIONE SU BASE CITOGENETICA E MOLECOLARE PONE RILEVANTI PROBLEMI NELLA GESTIONE DEI TUMORI MULTIPLI.**

## Caratteristiche cliniche generali dei linfomi non Hodgkin per categoria di malignità

### Linfomi indolenti o a basso grado di malignità/aggressività.

Decorso lento, con pochi sintomi

Età superiore ai 60 anni, rari sotto i 30 anni , quasi sconosciuti nei bambini e negli adolescenti.

In genere disseminati al momento della diagnosi ( stadio III o IV ), ma il paziente ha una vita normale o quasi, anche per molti anni e senza ricevere terapia alcuna.

Il disturbo principale può essere rappresentato dai linfonodi ingrossati.

Se trattati, rispondono bene alle terapie convenzionali ma quasi mai si ottiene una remissione completa; il linfoma recidiva anche a distanza di molti anni.

In una certa percentuale di casi si verifica la trasformazione in un tipo di linfoma più aggressivo.

Specialmente nei pazienti anziani si tende a riservare la terapia solo in caso di progressione della malattia.

### Linfomi ad alto grado di malignità/aggressività.

Esordio più frequente in stadio localizzato (I o II) ed in pazienti più giovani,

Provocano in genere sintomi più gravi e necessitano di terapia aggressiva. Rispondono bene alle terapie e circa il 50% dei pazienti può essere guarito definitivamente.

### Linfomi a malignità intermedia.

Hanno un andamento intermedio rispetto ai due gruppi precedenti.

## **Linfomi indolenti o a basso grado di malignità (sopravvivenza di anni anche nei pazienti non trattati)**

**Linfomi dei linfociti B:** leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti; linfoma linfoplasmocitoide; linfomi delle cellule centrofollicolari, follicolare (a piccole cellule, misto); linfomi della zona marginale; hairy cell leukemia; plasmocitoma/mieloma;

**Linfomi dei linfociti T:** leucemia dei grandi linfociti granulati; linfoma/leucemia T dell'adulto (smoldering); micosi fungoide/sindrome di Sézary

## **Linfomi con malignità o aggressività moderata (sopravvivenza di mesi in pazienti non trattati)**

**Linfomi dei linfociti B:** leucemia prolinfocitica; linfomi mantellari; linfomi delle cellule centrofollicolari, follicolare a grandi cellule

**Linfomi dei linfociti T:** leucemia linfatica cronica; leucemia prolinfocitica; linfoma leucemia T dell'adulto (cronica); linfoma angiocentrico; linfoma angioimmunoblastico

## **Linfomi aggressivi**

**Linfomi dei linfociti B:** Linfomi a grandi cellule B

**Linfomi dei linfociti T:** Linfomi dei linfociti T periferici non specificati; linfoma T intestinale; linfoma a grandi cellule anaplastico

## **Linfomi notevolmente aggressivi (sopravvivenza di settimane se non trattati):**

**Linfomi dei linfociti B:** linfoma/leucemia dei precursori B; linfoma di Burkitt; linfoma B ad alto grado, tipo Burkitt

**Linfomi dei linfociti T:** linfoma/leucemia dei precursori T; linfoma/leucemia T dell'adulto (acuta)

# PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

## DIAGNOSI DI SEDE : NODALE VS. EXTRANODALE

- quando si tratta di interessamento sistemico da linfoma extranodale
- quando invece un linfoma nodale colpisce organi diversi

**Le forme extranodali presentano decorso più favorevole**, ed è quindi necessario porre attenzione ai casi in cui è documentato il coinvolgimento di sedi extranodali.

Inoltre **l'approccio terapeutico delle forme extranodali è diverso.**

Il problema è critico nelle acquisizioni in automatico da SDO ( se il codificatore ICD9cm non tiene conto della quinta Cifra "0" , che comunque include anche i siti non specificati )

## CRITERI

**\*Il linfoma è extranodale quando l'esordio è extranodale ed il coinvolgimento iniziale dei linfonodi riguarda quelli tributari dell'organo colpito.** Se la malattia è disseminata ab origine, anche se vi sono indizi di coinvolgimento di sedi extranodali, è da considerare come NODALE (importante controllare la diagnosi per Immagini, oltre all'istologia)

**\*La sede di biopsia non è quindi sufficiente a definire l'extranodalità.**

A maggior ragione la disponibilità di un istologico su biopsia midollare deve far pensare ad un percorso di stadiazione in prima diagnosi, o ad un follow-up: solo se è esplicitata una diagnosi di linfoma a partenza ossea può essere ammessa l'ipotesi di extranodalità.

**\*In presenza di diagnosi istologiche implicitamente richiamanti l'extranodalità**

( linfomi cutanei, splenici, MALT, BALT, etc.) anche se c'è una biopsia linfonodale deve essere valutata attentamente tutta la situazione clinica prima di concludere per Linfoma non extranodale

## DIAGNOSI DI SEDE : **NODALE VS. EXTRANODALE**

**EVENTI A DISTANZA DI TEMPO:**

**RIPRESA DI MALATTIA**

**VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE:**

**VS. NUOVO**

**EVENTO**

Alcune variazioni morfologiche dipendono solo da variazioni dei sistemi di classificazione in uso nei diversi momenti, e non sono significative

Le differenze tra

- \* LNH linfocitico a piccole cellule B e LLC a cellule B
- \* LNH linfoblastico e LLA
- \* Linfoma di Burkitt e Leucemia a cellule di Burkitt
- \* LLC e LLA

**non sono rilevanti, a parità di linee cellulari**

Possono dipendere da un diverso quadro di esordio, oppure da un'evoluzione leucemica della malattia di base.

**Sono rilevanti le differenze:**

- tra forme nodali e forme extranodali
- tra forme a basso grado e forme ad alto grado (immunofenotipo diverso della linea cellulare neoplastica)
- per differenze di linee cellulari interessate

# PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

## DIAGNOSI DI SEDE : NODALE VS. EXTRANODALE

EVENTI A DISTANZA DI TEMPO:

RIPRESA DI MALATTIA

VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE:

VS. NUOVO

EVENTO

UTILIZZO DELLE BIOPSIE MIDOLLARI POSITIVE

: LEUCEMIA AB INIZIO

LEUCEMIZZAZIONE DI LINFOMA

ESTENSIONE DI LINFOMA

La registrazione ha lo scopo di definire al meglio momento della diagnosi e nosologia, anche per valutare al meglio gli esiti di sopravvivenza.

\* una **biopsia midollare positiva per LNH** non deve portare ad una codificazione diretta di LNH osseo. Essendo un tipico esame di stadiazione e di follow-up, la prima diagnosi potrebbe essere di molto antecedente alla biopsia ed essere stata effettuata in regime ambulatoriale o altra sede

•una **biopsia midollare positiva per leucemia linfatica** deve portare ad approfondire il caso

- ad **escludere storie precedenti di linfoma** ( problema delle recidive di linfomi a basso grado )
- ad **escludere storie precedenti di leucemia** ( le LLC sono spesso diagnosticate in regime ambulatoriale su esame del sangue, e non trattate )
- a **raccogliere dati esaurienti sul profilo ematologico** ( cellularità nel sangue, ombre di Gumprecht, cellularità neoplastica midollare, etc.)

# PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

## DIAGNOSI DI SEDE : **NODALE VS. EXTRANODALE**

**EVENTI A DISTANZA DI TEMPO:**

**RIPRESA DI MALATTIA**

**VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE:**

**VS. NUOVO**

**EVENTO**

**UTILIZZO DELLE BIOPSIE MIDOLLARI POSITIVE**

**: LEUCEMIA AB INIZIO**

**LEUCEMIZZAZIONE DI LINFOMA**

**ESTENSIONE DI LINFOMA**

## **SIGNIFICATO CLINICO DELLE DIVERSE CELLULARITA'**

### **LINFOMI T (10-15%)**

Adolescenti e giovani adulti

Frequente interessamento  
mediastinico e cutaneo

Precoce disseminazione

Recidiva con quadro leucemico

### **LINFOMI B (85-90%)**

Età avanzata (> 40 anni)

Assenza di compromissione mediastinica

Progressione delle lesioni + o - lenta

Recidive nella sede di esordio

Con ICD-O-3 quasi sempre il codice morfologico riassume in sé anche il tipo di cellularità. Una cellularità diversa dalla linea B presente in linfonodi o midollo deve portare ad approfondimenti : le neoplasie a cellule T possono essere linfomi di sedi periferiche (linfomi intestinali, di tipo nasale, cutanei, epatosplenici) con diffusione successiva

Per l'attività dei registri, si pongono 3 problemi che hanno a che vedere con le necessità di STANDARDIZZARE I METODI DI RACCOLTA:

- **CHE COSA** registrare e **CHE COSA** considerare in incidenza
- **COME** registrare
- **COME** codificare e controllare i dati codificati

A ciò si aggiunge un problema comune ai Registri e a chi fa analisi:

**QUALI SONO LE POSSIBILITA' PER ESPRIMERE I RISULTATI, IN MANIERA TALE CHE NON V SIANO DISTORSIONI NEL**

- **CONFRONTO TRA REGISTRI**
- **CONFRONTO TRA PERIODI**

**QUESTI PROBLEMI SONO COMUNI A TUTTE LE NEOPLASIE DELL'APPARATO EMOLINFOPOIETICO E SONO RILEVANTI PER GLI INTERESSI "ATTUALI" DEL MONDO SCIENTIFICO E NON SOLO ( uranio impoverito, effetti del traffico, etc.)**

## REGISTRAZIONE ED INCIDENZA

Nella stesura del nuovo Manuale di registrazione, si è tenuto conto di tre aspetti considerati strategici:

-la funzione dei Registri non può più essere limitata a “contare” i casi incidenti secondo le comuni regole internazionali.

I Registri possono e devono supportare attività diverse in ambito sanitario ( screening, applicazione di linee guida, Technology Assessment, genetica oncologica ) in un contesto di

### REGISTRAZIONE ESTENSIVA, da cui estrapolare i DATI DI INCIDENZA

-il progredire delle conoscenze fa sì che sempre più rapidamente possano evolvere criteri di classificazione e di identificazione del caso “VERO INCIDENTE”, anche a posteriori rispetto al momento della rilevazione.

**L'esclusione sistematica di casi a priori dalla registrazione può quindi diventare critica ( p.e. Mielodisplasie )**

-ancora, il sempre maggior interesse su studi ad alta risoluzione fa sì che l'acquisizione di dati in fase di rilevazione debba espandersi a **considerare e documentare variabili ulteriori** rispetto a quelle fondamentali previste dalla Banca Dati ( variabili cliniche, markers, quadri ematologici, immunoistochimica, citogenetica, stadiazione, etc.)

# Gruppi di neoplasie maligne considerate come istologicamente “differenti” allo scopo di definire i tumori multipli (ICD-O-3)

## Carcinomi

1.	<b>Carcinomi squamosi</b>	M-805--M-808, M-812, M-813
2.	<b>Carcinomi basocellulari</b>	M-809--M-811
3.	<b>Adenocarcinomi</b>	M-814, M-816, M-819--M-822, M-826--M-833, M-835--M-855, M-857, M-894
4.	<b>Altri carcinomi specificati</b>	M-803, M-804, M-815, M-817, M-818, M-823--M-825, M-834, M-856, M-858--M-867
(5.)	<b>Carcinomi non specificati (NAS)</b>	M-801, M-802
6.	<b>Sarcomi ed altri tumori dei tessuti molli</b>	M-868--M-871, M-880--M-892, M-899, M-904, M-912, M-913, M-915--M-925, M-937, M-954--M-958
7.	<b>Linfomi</b>	M-959--M-972*
8.	<b>Leucemie</b>	M-980--M-994, M-995, M-996, M-998
9.	<b>Sarcoma di Kaposi</b>	M-914
10.	<b>Mesoteliomi</b>	M-905
11.	<b>Altri tipi specificati</b> di tumore	M-872--M-879, M-893, M-895--M-898, M-900--M-903, M-906--M-911, M-926--M-936, M-938--M-953, M-973--M-975, M-976
(12.)	<b>Tipi non specificati di tumore</b>	M-800**, M-997

\* M-975 solo nella Prima edizione dell' ICD-O

\*\* nella Prima edizione dell'ICD-O M-9990 stava per l'attuale M-8000

## Gruppi di neoplasie maligne considerate come istologicamente “differenti” allo scopo di definire i tumori multipli (IARC 2004)

	<b>CARCINOMI</b>	
1.	Carcinomi squamosi e a cell. transizionali	8051-8084, 8120-8131
2.	Carcinomi basocellulari	8090-8110
3.	Adenocarcinomi	8140-8149, 8160-8162, 8190-8221, 8260-8337, 8350-8551, 8570-8576, 8940-8941
4.	Altri carcinomi specificati	8030-8046, 8150-8157, 8170-8180, 8230-8255, 8340-8347, 8560-8562, 8580-8671
(5.)	Carcinomi non specificati (NAS)	80109-8015, 8020-8022, 8050
6.	<b>SARCOMI</b> ed altri tumori dei tessuti molli	8680-8713, 8800-8921, 8990-8991, 9040-9044, 9120-9125, 9130-9136, 9141-9252, 9370-9373, 9540-9582
7.	<b>MESOTELIOMI</b>	9050-9055
	<b>TUMORI DEL TESSUTO LINFATICO ED EMOPOIETICO</b>	
8.	<b>Mieloidi</b>	9840, 9861-9931, 9945-9946, 9950, 9961-9964, 9980-9987
9.	<b>Neoplasie a cellule B</b>	9670-9699, 9728, 9731-9734, 9761-9767, 9769, 9823-9826, 9833, 9836, 9940
10.	<b>Neoplasie a cellule T e NK</b>	9700-9719, 9729, 9768, 9827-9831, 9834, 9837, 9948
11.	<b>Linfoma di Hodgkin</b>	9650-9677
12.	<b>Tumori dei mastociti</b>	9740-9742
13.	<b>Tumori degli istiociti e delle cellule associate al tessuto linfatico</b>	9750-9758
(14.)	<b>Tipi non specificati</b>	9590-9591, 9696, 9727, 9760, 9800-9801, 9805, 9820, 9832, 9835, 9860, 9960, 9970, 9975, 9989
15.	<b>SARCOMA DI KAPOSÌ</b>	9140
16.	<b>ALTRI TIPI SPECIFICATI DI TUMORE</b>	8720-8790, 8930-8936, 8950-8983, 9000-9030, 9060-9110, 9260-9365, 9380-9539
(17.)	<b>TIPI NON SPECIFICATI DI TUMORE</b>	8888-8885

## REGISTRAZIONE ED INCIDENZA (UKACR adattata)

Prima diagnosi	Seconda diagnosi	Raccomandazioni per registrazione	Raccomandazione per l'incidenza come tumore multiplo
<b>Linfoma nodale</b>	<b>Linfoma extranodale</b>	2 registrazioni, tranne nel caso di localizzazione midollare del linfoma nodale	Tumori multipli solo se le linee cellulari sono diverse (B vs T vs Null)
<b>LNH a basso grado</b>	<b>LNH ad alto grado</b>	2 registrazioni	Tumori multipli solo se le linee cellulari sono diverse (B vs T vs Null)
<b>LNH ad alto grado</b>	<b>Fase leucemica acuta linfoblastica</b>	1 registrazione. Trattasi di evoluzione	Non tumore multiplo
<b>Leucemia linfatica cronica</b>	<b>LNH ad alto grado (sindrome di Richter)</b>	2 registrazioni	Tumori multipli solo se le linee cellulari sono diverse (B vs T vs Null)
<b>Leucemia linfatica cronica</b>	<b>Linfoma di Hodgkin</b>	2 registrazioni (regola IAF)	Tumori multipli
<b>LNH</b>	<b>Linfoma di Hodgkin</b>	2 registrazioni (regola IAF)	Tumori multipli
<b>Linfoma di Hodgkin</b>	<b>LNH</b>	2 registrazioni (regola IAF)	Tumori multipli
<b>Linfoma di Hodgkin</b>	<b>Leucemia mieloide acuta</b>	2 registrazioni (regola IAF)	Tumori multipli
<b>Linfoma di Hodgkin</b>	<b>Sindrome mielodisplastica</b>	2 registrazioni (regola IAF)	Tumori multipli
<b>Leucemia linfatica cronica</b>	<b>Leucemia linfoblastica acuta</b>	1 registrazione, la leucemia acuta è in tal caso una dedifferenziazione della L	Non tumore multiplo
<b>Leucemia linfatica cronica</b>	<b>Sindrome mielodisplastica</b>	2 registrazioni se la sindrome mielodisplastica non è considerata secondaria alla malattia di base	Tumori multipli
<b>Linfomi</b>			
<b>Leucemia mieloide cronica</b>	<b>Leucemia linfoblastica acuta</b>	2 registrazioni (regola IAF)	Tumori multipli

## COME REGISTRARE

### La raccolta dei dati dovrebbe comprendere:

- stazioni coinvolte ( se LNH extranodali)
- organi coinvolti ( se LNH nodali)
- cellularità midollare
- diagnosi istologica in chiaro
- emocromocitometrico ( comprese descrizioni morfologiche “atipiche” )
- classificazione istologica adottata
- immunistochimica ed eventuale ipotesi di diagnosi differenziale
- linea cellulare implicata
- stadiazione all’esordio
- terapie adottate ( compresa l’astensione terapeutica )

**Come controllo relativamente alla vera data di incidenza** ( specie nelle forme a basso grado, oppure in caso di reperimento di sola biopsia midollare ) dovrebbero essere controllate:

- Precedenti SDO
- esenzioni ticket con codice 048
- archivi storici di anatomia patologica
- se disponibili, archivi ambulatoriali ematologici

Nel dubbio consultare i poli ematologici di riferimento e/o il MMG

# INNOVAZIONI SIGNIFICATIVE NELL'ICD-O 3.A EDIZIONE

## LINFOMI

Nella **2.a ed.** la ripartizione era

**M-959 NAS o DIFFUSO**

**M-965-966 MALATTIA DI HODGKIN**

**M-967-968 LINFOMA TIPO SPECIFICO,  
DIFFUSO O NAS**

**M-969 FOLLICOLARE O  
NODULARE**

**M-970 CUTANEI SPECIFICI E  
A CELL. T PERIFERICHE**

**M-971 ALTRI LNH SPECIFICI**

(prevalente criterio morfologico)

Nella **3.a ed.** la ripartizione

**M-959 NAS o DIFFUSO**

**M-965-966 LINFOMA DI HODGKIN**

**M-967-969 LNH A CELLULE B MATURE**

**M-970-971 LNH A CELLULE T E NK  
MATURE**

**M-972 LNH LINFOBLASTICO  
A CELLULE "PRECURSOR"**

(il criterio morfologico non è dirimente)

# INNOVAZIONI SIGNIFICATIVE NELL'ICD-O 3.A EDIZIONE

## LINFOMI - segue

Inoltre vi sono raccordi tra categorie di linfoma

**Linfoma maligno misto a cellule piccole e grandi diffuso (M-9675/3)**

**Linfoma follicolare (M-9675/3)**

con tumori immunoproliferativi

**Linfoma maligno linfoplasmocitico (M-9761/3)**

**Macroglobulinemia di Waldenstrom (M-9675/3)**

con leucemie

**LNH a piccoli linfociti B NAS (M-9670/3)**

**LLC a cell. B (M-9823/3)**

**Linfoma di Burkitt, NAS (M-9687/3)**

**Leucemia a cell. di Burkitt (M-9826/3)**

**LNH linfoblastico a cell.Precursor NAS (M-9727/3)**

**Leuc. linfoblastica a cell.Precursor NAS (M-9835/3)**

**LNH linfoblastico a cell.B Precursor (M-9727/3)**

**Leuc. linfoblastica a cell.B Precursor (M-9836/3)**

**LNH linfoblastico a cell.T Precursor (M-9727/3)**

**Leuc. linfoblastica a cell.T Precursor (M-9837/3)**

## CODIFICAZIONE - GRADING

Tranne che per **leucemia linfoblastica/linfoma linfoblastico** per cui è necessario specificare se si tratti di cellule B o T, negli altri casi con l'ICD-O-3

**LA DIAGNOSI MORFOLOGICA RIASSUME IN SE' ANCHE L'IMMUNOFENOTIPO DELLA LINEA CELLULARE NEOPLASTICA**

**LA 6.A CIFRA VIENE QUINDI USATA PER CONFERMARE CHE L'IMMUNOFENOTIPO E' STATO IDENTIFICATO GRAZIE ALL'IMMUNOISTOCHEMICA O A DIAGNOSI MOLECOLARI**

### Immunofenotipo di linfomi e leucemie

#### Codice

- |          |   |
|----------|---|
| <b>5</b> | <b>Cellule T</b>  |
| <b>6</b> | <b>Cellule B</b><br>Pre-B<br>Precursori B                         |
| <b>7</b> | <b>Cellule null</b><br>Non T-non B                                |
| <b>8</b> | <b>Cellule NK</b><br>Cellule Natural Killer                       |
| <b>9</b> | <b>Tipo non determinabile,<br/>non definito o non applicabile</b> |

## CODIFICA E CONTROLLO

I cambiamenti intercorsi con ICD-O-3 sono tali per cui pare necessario

### CODIFICARE DIRETTAMENTE LE MORFOLOGIE IN ICD-O-3

E' infatti difficile ed onerosa l'attività di transcodifica dal "basso" ( da ICD-O e ICD-O-2 a ICD-O-3 ), da effettuare in "manuale" perché i programmi IARC non consentono transcodifiche automatiche adeguate.

E' invece auspicabile utilizzare i programmi IARC (IARCcrgTools o DEPEdits ) per transcodificare dall' "alto" ( da ICD-O-3 in giù ) per:

- controllo di qualità ( riscontro di errori )
- consentire confronti con serie storiche

Per il CONTROLLO DEI TUMORI MULTIPLI ai fini dei dati di incidenza vi sono due percorsi:

• Utilizzo in fase di data entry di una variabile identificativa dei casi che entrano in incidenza rispetto ad altri casi ( non incidenti, prevalenti, missing, NSE, etc.)

\*utilizzo a posteriori del programma DEPEdits che segue le regole IARC 2004 ( NON IARCcrgTools, impostato su ICD-O-3).

I casi esclusi dal programma NON VANNO ELIMINATI DAL DATABASE

## REPORTISTICA E ANALISI

Soprattutto nel **confronto tra periodi** occorre tenere conto delle regole subentrate di gestione dei CASI MULTIPLI.

Per esempio un confronto tra il 1993-1997 e 1998-2002 potrebbe essere effettuato facendo girare l'intera casistica su IARCcrgTools (selezione solo secondo ICD-O-3)

Ai fini della **SOPRAVVIVENZA** potrebbero essere effettuate analisi di approfondimento

- su base di linee cellulari
- separando LNH nodali dagli extranodali
- per i gruppi LNH linfocitico a piccole cellule e LLC  
LNH infoblastico e LLA  
gli altri LNH (eventualmente su base morfologica ICD-O-3) escludendo  
i LNH linfoplasmocitoidi secernenti Ig, da aggregare al gruppo "mielomi"  
le altre leucemie linfatiche  
i LH

L'eterogeneità propria della tradizionale ripartizione LH/LNH/ Leucemie linfatiche pare non consentire analisi adeguate.

## LEUCEMIE MIELOIDI, MIELODISPLASIE E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

I problemi emergenti sono schematizzabili in 2 componenti principali:

- l'inserimento tra le neoplasie maligne in ICD-O-3 di patologie precedentemente non maligne (p.e. mielodisplasie), e quanto avviene in termini di evoluzioni verso forme leucemiche è inerente la **RILEVAZIONE** e **REGISTRAZIONE**.  
Infatti le storie cliniche delle malattie mieloproliferative e delle mielodisplasie sono storie protratte nel tempo, in cui
  - è difficile il riconoscimento del momento diagnostico (nelle sindromi mielodisplastiche si arriva alla diagnosi spesso dopo diversi tentativi, e a volte le diagnosi istologiche non sono all'inizio dirimenti)
  - i bisogni terapeutici sono diversi (terapia citoriduttiva, terapia sostitutiva)
  - diagnosi e follow up sono spesso in ambito ambulatoriale
- l'individuazione nell'ICD-O-3 di nuove voci morfologiche su base citogenetica è inerente la **CODIFICAZIONE**, e le innovazioni di **CLASSIFICAZIONE** consentite proprio da nuovi approcci diagnostici

Un terzo aspetto da tenere in considerazione è l'**aspetto eziologico**:

- Come per i linfomi c'è molta attenzione mediatica per le relazioni con specifici **fattori di esposizione** ( uranio impoverito, inquinamento da traffico /benzene, esposizioni professionali, etc.)
- \* In ambito medico è da considerare il problema delle **forme secondarie a trattamento farmacologico**, spesso in ambito oncologico

## **MIELODISPLASIE E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE**

Le **MIELODISPLASIE (MDS)** presentano **UN'EMATOPOIESI INEFFICACE**  
**CITOPENIA PROGRESSIVA**

La loro clinica è determinata dallo stato carenziale

Le **MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE (MPS)** hanno sempre un'ematopoiesi inefficace, ma **CELLULARITA' ELEVATA NEL SANGUE.**

La clinica è condizionata anche dagli effetti di iperviscosità ematica.

I problemi più rilevanti sono determinati da:

- La diagnosi differenziale tra diverse forme mielodisplastiche in base alle classificazioni più recenti.
- \* La variabilità entro paziente della valutazione anatomopatologica (cellularità all'esordio, durante la malattia, evoluzione blastica), ed implicazioni terapeutiche
- \* Il ruolo della terapia (citoriduttiva) come elemento di conferma della patologia

# MELODISPLASIE (MDS)

## CLASSIFICAZIONE FAB

## DIFFERENZE TRA FAB e WHO

- Anemia Refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS) 36%
- Anemia Refrattaria con eccesso di Blasti (RAEB) 15%
- Anemia Refrattaria (RA) 26%
- Anemia Refrattaria con eccesso di Blasti in trasformazione (RAEB -t) 8%
- Leucemia MieloMonocitica Cronica (CMML) 15%

**ELIMINATA** : il numero di blasti necessario per la diagnosi di AML scende dal 30 al 20% ( in tale intervallo l'evoluzione in AML avveniva entro 3 mesi per il 25 % dei casi ed entro 1 anno per oltre il 60 % dei casi )

**SPOSTATA NEL GRUPPO DELLE MALATTIE MIELODISPLASTICHE/MIELOPROLIFERATIVE (MPD)**

**I pazienti con le abnormalità citogenetiche: t(8;21) , inv(16) , t(16;16) , t(15;17) sono classificati come AML qualunque sia il numero dei blasti**

## CLASSIFICAZIONE WHO DELLE MDS

- **Anemia Refrattaria (RA)**
- **Anemia Refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)**
  
- **Citopenia Refrattaria con Displasia Multilineare (RCMD)**
- **Citopenia Refrattaria con Displasia Multilineare e Sideroblasti ad anello (RCMD-RS)**
  
- **Anemia Refrattaria con eccesso di Blasti - 1 (RAEB-1)**
- **Anemia Refrattaria con eccesso di Blasti - 2 (RAEB-2)**
  
- **Sindrome Mielodisplastica non classificabile (MDS-U)**
- **Sindrome Mielodisplastica con del (5q)**

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MDS

	RA	RARS	RCMD	RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2	MDS-U	MDS - 5q-
<b>Sangue periferico</b>	Anemia		Bi- o Pancitopenia		Citopenie		Citopenie	Anemia
	Assenza di blasti		Assenza o rari blasti		< 5% di blasti	5-19% di blasti	Assenza o rari blasti	< 5% di blasti
			Assenza di corpi di Auer		Assenza di corpi di Auer	Corpi di Auer $\pm$	Assenza di corpi di Auer	
			< 10 <sup>9</sup> /l. monociti		< 10 <sup>9</sup> /l. monociti			Piastrine normali o aumentate
<b>Aspirato midollare</b>	Displasia eritroide		Displasia > 10% in 2 o più linee mieloidi		Displasia in una o + linee mieloidi		Displasia unilineare mieloidi o megacariocitaria	Normali o aumentati (micromegacariotici)
	< 5% blasti		< 5% blasti		5-9% di blasti	5-19% di blasti	< 5% blasti	
	< 15% sideroblasti ad anello	≥ 15% sideroblasti ad anello	< 15% sideroblasti ad anello	≥ 15% sideroblasti ad anello				
			Assenza di corpi di Auer		Assenza di corpi di Auer	Corpi di Auer $\pm$	Assenza di corpi di Auer	
								Delezione isolata 5q

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MPS

## Differenziazione fra LMC, varie sindromi mieloproliferative e reazione leucemoide

<b>Caratteri</b>	<b>LMC</b>	<b>Policitemia Vera</b>	<b>Mielofibrosi Idiopatica</b>	<b>Trombocit. Essenziale</b>	<b>Reaz. leucemoid e</b>
Leucocitosi	+++	+	+		
Splenomegalia	++	+	+++	+	+
Eosinofili nel sangue perif.	++	+	+	+	-
Basofili nel sangue perif.				+	-
Piastrinosi	++	+	+	+	-
Fibrosi midollare	++	+	+	+	-
Fosfatasi alcalina leucocit.	++	+	+++	+++	-
	rid./assente	normale	aum./norm.	+	-
Cromosoma Ph <sup>1</sup>	+	-	-	aum./norm.	normale
				-	-

## DIAGNOSI di CMML

- **Persistente monocitosi  $> 1 \times 10^9$  /L**
- **No cromosoma Ph<sub>1</sub> o BCR/ABL**
- **Meno di 20% blasti nel midollo o periferico**
- **Displasia in una o più linee mieloidi**
- **In assenza di displasia**
  - **anomalie citogenetiche clonali nel midollo**
  - **persistenza della monocitosi per oltre 3 mesi con esclusione delle monocitosi secondarie**

	<b>CCML-1</b>	<b>CCML-2</b>	
<b>Blasti periferici</b>	<b>&lt; 5%</b>	<b>5-19%</b>	
<b>Blasti midollari</b>	<b>10%</b>	<b>10-19%</b>	<b>Se &gt; 20% è sempre una AML</b>
<b>Corpi di Auer</b>	<b>MAI</b>	<b>NO / SI</b>	<b>Se presenti, è sempre una CCML-2</b>

## LEUCEMIE MIELOIDI E REGISTRAZIONE

La presenza di forme immature (blasti) in circolo è, dal punto di vista della registrazione, un elemento controverso in quanto è necessario comprendere se:

- si tratta di una **vera leucemia all'esordio**
- è **l'evoluzione leucemica di una MDS o di una MPS** (da identificare)
- rimane all'interno del **quadro clinico di una MDS o di una MPS**.

Come già evidenziato, oltre la soglia del 20 % di blasti circolanti le più recenti classificazioni attribuiscono la diagnosi ad una AML.

**E' comunque necessario che il registratore non compia la diagnosi, o la cambi, ma si riferisca all'esatta valutazione clinica, ed annoti i principali parametri clinici che sostanziano la diagnosi:**

- **quadro midollare**
- **quadro ematologico periferico**
- **indagini citogenetiche, etc.**
- **indagini istologiche anche pregresse**

**Inoltre è opportuna una ricerca sui precedenti del paziente, per reperire dati su un'eventuale storia di MDS e MPS (criteri allargati di selezione sulle SDO)**

**Anche una storia di LMA insorta su LMC ( normalmente valutabile come crisi blastica ) potrebbe essere indipendente dalla prima patologia, se le indagini biomolecolari dimostrassero differenze**

## LEUCEMIE MIELOIDI E REGISTRAZIONE

La sussistenza di una precedente storia di MDS e MPS porta invece, a seguito della connotazione di malignità introdotta da ICD-O-3, ad un altro problema, sostanziale per il confronto temporale dei dati di incidenza e di sopravvivenza:

**la Leucemia non sarebbe inclusa in incidenza**

Anche in questo caso, quindi, è necessario richiamare il principio di una

**REGISTRAZIONE ESTENSIVA, da cui estrapolare i DATI DI INCIDENZA**

in quanto l'esclusione sistematica di casi a priori dalla registrazione può essere critica

L'utilizzo standardizzato di un codice morfologico unico per le forme di LMA secondarie a MDS/ MPS può essere uno strumento utile per distinguere a posteriori le Leucemie mieloidi ab initio, classificate secondo criteri citogenetici. (M-9895/3)

Analogamente, per il loro particolare interesse, si potrebbe procedere per le forme di LMA secondarie a terapie ( M-9920/3)

<b>Prima diagnosi</b>	<b>Seconda diagnosi</b>	<b>Raccomandazioni per la registrazione</b>	<b>Raccomandazione per l'incidenza come tumore multiplo</b>
<b>Leucemia mieloide cronica</b>	<b>Leucemia mieloide acuta</b>	2 registrazioni se non si tratta di crisi blastica (per esempio per presenza di markers biomolecolari specifici)	Non tumore multiplo
<b>Leucemia mieloide cronica</b>	<b>Sindrome mielodisplastica</b>	2 registrazioni se la sindrome mielodisplastica è considerata secondaria alla terapia	Non tumore multiplo
<b>Leucemia mieloide mielomonocitica cronica</b>	<b>Leucemia mieloide acuta</b>	2 registrazioni se non si tratta di crisi blastica (per esempio per presenza di markers biomolecolari specifici)	Non tumore multiplo
<b>Sindrome mielodisplastica</b>	<b>Leucemia mieloide acuta</b>	2 registrazioni, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singola leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	Non tumore multiplo
<b>Policitemia vera</b>	<b>Leucemia mieloide acuta</b>	2 registrazioni, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singola leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	Non tumore multiplo
<b>Trombocitemia essenziale</b>	<b>Leucemia mieloide acuta</b>	2 registrazioni, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singola leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	Non tumore multiplo
<b>Leucemia mielomonocitica cronica</b>	<b>Sindrome mielodisplastica</b>	1 registrazione	Non tumore multiplo
<b>Policitemia vera</b>	<b>Mielofibrosi primaria</b>	2 registrazioni	Non tumore multiplo
	<b>Anemie refrattarie</b>		
<b>Trombocitemia essenziale</b>	<b>Mielofibrosi primaria</b>	2 registrazioni	Non tumore multiplo
	<b>Anemie refrattarie</b>		

## ASPETTI DI CODIFICAZIONE CON ICD-O-3

### LEUCEMIE

Sono sottoposte ad una significativa riorganizzazione, con cambiamenti di codici e scomparsa di diversi raggruppamenti.

In questa edizione dell'ICD-O un cambiamento importante è rappresentato dall'introduzione di sottocategorie della leucemia mieloide acuta definite da **anomalie citogenetiche**.

Ove queste anomalie siano incluse in una diagnosi ematologica, esse hanno la precedenza nella definizione nosografica del caso rispetto ad altri dati, quali il tradizionale citotipo FAB.

Altri aspetti importanti sono la

- **distinzione tra forme insorte ex novo e forme associate a mielodisplasia**
- **l'inserimento di forme insorte a seguito di terapia (leucemie secondarie)**
- **l'inserimento, comunque, del citotipo FAB (semplificazione per i Registri)**

Il **sistema FAB** (*French-American-British*) fornisce paralleli e pur distinti criteri per la classificazione delle **leucemie linfoidi e mieloidi e delle mielodisplasia**, basati sui **campioni colorati con metodiche standard**.

## ASPETTI DI CODIFICAZIONE CON ICD-O-3

### LEUCEMIE - segue

#### Variazioni minori:

- **Eritroleucemia** (M-9840/3) ed **Eritremia acuta** (M-9841/3) sono ricondotte alla **Leucemia mieloide acuta tipo M6** (M-9840/3)
- **Eritremia cronica** (M-9842/3) entra nei disordini mieloproliferativi cronici, come sinonimo di **Policitemia vera** (M-9950/3)
- **Leucemia a cell. Linfosarcomatose** (M-9850/3) rientra nelle **Leucemie Linfatiche NAS** (M-9820/3)
- **Leucemia Mielomonocitica cronica** rimane tra le Altre leucemie (M-9945/3)
- **Leucemie Monocitiche** (M-989x/3) rientrano come sinonimi tra le Mieloidi e con esse compaiono le Mielomonocitiche, esclusa la cronica
- **Leucemie Basofile** (M-9870/3), **Eosinofile** (M-9880/3) **Megacarioblastiche** (M-9910/3), **Sarcoma mielode** (M-9930/3), rientrano nelle Leucemie Mieloidi
- **Panmielosi e mielofibrosi acuta** (M-9931/3 e M-9932/3) rientrano nelle Leucemie mieloidi unificandosi (M-9931/3)
- **Leucemie plasmacellulari** (M-9830/3) passano ai Tumori plasmacellulari (M-9733/3)
- Le nuove definizioni di **leucemia eosinofila cronica** (M-9964/3) e **neutrofila cronica** (M-9963/3) sono collocate tra i disordini mieloproliferativi cronici

## ASPETTI DI CODIFICAZIONE CON ICD-O-3

### SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Tutte assumono codice di comportamento /3 (Anemia refrattaria, AREB, Sindrome mielodisplastica, etc.)

Vengono individuate anche alcune nosologie su base citogenetica, o successive a terapia.

### DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI CRONICI

Tutti assumono codice di comportamento /3. (Policitemia, Trombocitemia Essenziale, Malattia mieloproliferativa cronica, Mielosclerosi con metaplasia Mieloide, Mielofibrosi idiopatica cronica, etc.). Si aggiungono le leucemie Eosinofila cronica e Neutrofila cronica.

Rimangono /1, in quanto diversamente inquadrati, solo

**Disordine Linfoproliferativo NAS (M-9970/1)**

**Malattia Mieloproliferativa NAS (M-9975/1)**

# MGUS, plasmocitomi, mielomi e Waldenstrom

Tre sono i problemi che si presentano nelle attività di rilevazione/ registrazione:

\* **Il fatto che nello stesso paziente a volte le valutazioni anatomico-patologiche e cliniche non siano “lineari”.**

Ciò può dipendere

- dalla sussistenza di quadri di mieloma non conclamato, con problemi di diagnosi differenziale tra MGUS, mieloma smouldering, plasmocitoma
- dal ruolo della cellularità midollare nella diagnosi
- dall'evoluzione dell'inquadramento nosologico

• **I problemi di diagnosi in presenza di IgM elevata.**

Le diagnosi differenziali riguardano da una parte il rapporto tra linfomi a cellule B secernenti e la macroglobulinemia di Waldenstrom, dall'altra il fatto che sono possibili quadri di MGUS e mieloma multiplo IgM

\* **il riscontro di amiloidosi ed il suo rapporto con le neoplasie plasmacellulari**

**A CIO' VANNO AGGIUNTI GLI ASPETTI CONNESSI ALLA REGISTRAZIONE  
BASATA SU MARKERS BIOTUMORALI E LE RECENTI CLASSIFICAZIONI SUI MIELOMI**

## DIAGNOSI DI MIELOMA MULTIPLO - STORIA

### **Criteri maggiori:**

- I Diagnosi istologica di plasmocitoma
- II Plasmocitosi midollare >30%
- III Proteina M nel siero (IgG >35 g/L o IgA >20 g/L) e/o nelle urine (Proteinuria di Bence Jones -catene  $\kappa$  o  $\lambda$  - >1 g/24 ore)

### **Criteri minori:**

- A Plasmocitosi midollare fra 10 e 30%
- B Proteina M inferiore al III dei criteri maggiori
- C Lesioni osteolitiche
- D Soppressione delle Ig normali (IgG<6 g/L , IgA<1 g/L, IgM<0,5 g/L)

Per la diagnosi di mieloma è necessario

- 1 criterio maggiore + un criterio minore, oppure
- 3 criteri minori tra cui i primi 2

## LINEE GUIDA ENCR PER LA DIAGNOSI NON MICROSCOPICA

<b>Marker biologico</b>	<b>Diagnosi e condizioni</b>
Human Chorionic Gonadotrophin (HCG)	Coriocarcinoma (>100,000 iu in urine)
Alfafetoproteina (AFP)	Carcinoma epatocellulare (>200 ng/ml nel siero)
Prodotti di degradazione delle catecolamine (HVA, VMA)	Neuroblastoma
<b>Immunoglobuline nel siero</b>	<b>Mieloma</b> <b>(IgG &gt;35g/l o IgA &gt; 20g/l)</b>
<b>Immunoglobuline urinarie</b>	<b>Macroglobulinemia di Waldenström</b> <b>(IgM &gt; 10g/l)</b> <b>Mieloma</b> <b>(escrezione di catene leggere &gt; 1g/24hr)</b>
Ormoni ipofisari	Tumori ipofisari
Gastrina e altri ormoni polipeptidici dell'apparato gastroenterico	Tumori delle cellule insulari, gastrinoma, etc.

# Criteria diagnostici (*International Myeloma Working Group 2003*)

## • Mieloma sintomatico:

- **Plasmacellule clonali >10%** su biopsia midollare o (in qualsiasi quantità) su biopsia di altri tessuti (plasmocitoma).
- **Proteina monoclonale (paraproteina) nel siero o nelle urine**
- **Evidenza di danno negli organi bersaglio** (*related organ or tissue impairment, ROTI*):
  - Ipercalcemia (calcemia >2.75 mmol/L)
  - Insufficienza renale attribuibile al mieloma
  - Anemia (Hb <10 g/dL)
  - Lesioni ossee (litiche o osteoporosi con fratture da compressione)
  - Infezioni frequenti di grado severo (>2/anno)
  - Amiloidosi di altri organi
  - Sindrome da iperviscosità

## • Mieloma asintomatico:

- Paraproteinemia >30 g/L e/o:
- Plasmacellule clonali >10% nella biopsia midollare e:
- **Nessun interessamento di tessuti od organi associati al mieloma\***

## • Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS):

- Paraproteinemia <30 g/L e/o:
- Plasmacellule clonali <10% nella biopsia midollare e:
- Nessun interessamento di tessuti od organi associati al mieloma

\* Le sindromi correlate includono il **plasmocitoma solitario**, la **discrasia plasmacellulare** (dove solo gli anticorpi producono sintomi, come nell'amiloidosi) e la **Sindrome POEMS** (neuropatia periferica, organomegalia, endocrinopatia, disordini monoclonali delle plasmacellule e alterazioni cutanee)

## Casi particolari:

**mieloma non secernente** - non componente monoclonale circolante  
- plasmocitosi midollare e lesioni ossee;

**mieloma micromolecolare (mm)** – non proteine mielomatose seriche, ma solo catene leggere libere, nel siero e nelle urine (circa 10-20% dei mielomi).

### **Plasmocitoma solitario dell'osso o extramidollare (nosologia autonoma in ICDO-3)**

- singola lesione ossea da proliferazione clonale di plasmacellule (ben documentata)
- midollo osseo normale
- Assenza o bassi livelli di proteina monoclonale
- Non soppressione delle Ig normali
- Assenza di segni clinici di mieloma
  - \* anemia
  - \* ipercalcemia
  - \* insufficienza renale

## **Mieloma IGM**

## IL DATO DI VALORI ELEVATI DI IgM COMPORTA UNA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA:

- **MGUS IgM** : assenza di sintomi o neuropatia periferica, malattia da agglutinine fredde, picco IgM < 30 g/L stabile, Hb >12 g/dL, viscosità normale
- **MIELOMA IgM** : presenza di lesioni osteolitiche o ipercalcemia
- **PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE IgM**
- **LINFOMI A CELL. B SECERNENTI IgM INDOLENTI** : linfoma linfoplasmocitico
- **MALATTIA DI WALDENSTROM (codice topografico C42.0 – sangue )**
  - Componente Monoclonale IgM  $\geq$  30 g/L ( in aumento )
  - Infiltrazione midollare (piccoli linfociti, linfociti plasmocitoidi, plasmacellule)
  - Adenomegalie e/o epatosplenomegalia
  - Sindrome da iperviscosità (astenia, sanguinamenti nasali e gengivali, complicazioni oculari, neurologiche, cardiovascolari)
  - Hb < 12 g/dL
  - Assenza di lesioni osteolitiche

In ICD-O-3 : connessione tra **Macroglobulinemia di Waldenstrom (C42.0! M-9761/3)** ed il Linfoma linfoplasmocitico (M-9671/3)

## Differenziazione della MGUS rispetto al mieloma multiplo ed altre condizioni ( Bladè, NEJM 2006)

Variabile	MGUS	Mieloma <i>Smouldering</i>	Mieloma Multiplo	Macroglobulin. di Waldenström	Amiloidosi Primaria
Plasmacellule midollari (%)	<10	≥10	≥10	>10 (cellule linfoplasmocitoidi)	<10
Proteina monoclonale circolante (g/L)	<u>e</u> <30	<u>e/o</u> ≥30	<u>e/o</u> ≥30	<u>e</u> >30	<u>e</u> <30
Manifestazioni cliniche	Assenti	Assenti	Presenti*	Presenti*	Presenti*

\* Segni clinici presenti secondo la patologia di base

**NB:** Nel caso di patologia IgM, la regola ENCR 1999 consentiva l'attribuzione della Macroglobulinemia di Waldenstrom per

- proteine monoclonali circolanti IgM > 10 g/L
- Età 50 anni e +

## AMILOIDOSI E NEOPLASIE PLASMACELLULARI

La deposizione di AMILOIDE, riscontrabile in biopsie mediante colorazione con Rosso Congo, è da considerare importante in quanto la fonte può essere una popolazione monoclonale di plasmacellule.

Si mettono in evidenza, oltre a forme famigliari ed a forme secondarie a malattie croniche, in particolare

**Amiloidosi primaria**, new entry in ICD-O-3 con comportamento /1 (M-9769/1)

**Amiloidosi secondaria in corso di Mieloma** (generalmente associata a IRC e quindi in quadri clinici a peggior prognosi), o di altre neoplasie (p.e. carcinoma midollare della tiroide)

Il problema si pone quando l'Amiloidosi viene diagnosticata prima del reperimento del Mieloma, costituendone di fatto l'epicrisi: il paziente con amiloidosi va sicuramente seguito nel tempo.

Si ricorda che il codice ICD9cm dell'amiloidosi è unico: 277.3

## **ANCHE NEL CASO DELLE MALATTIE IMMUNOPROLIFERATIVE SONO NECESSARIE**

- **UNA MODALITA' DI REGISTRAZIONE ESTESA, COMPRENDENTE ANCHE LE FORME MGUS.**

Stanti le frequenti diagnosi occasionali di picchi monoclonali indagati ambulatoriamente, è opportuno verificare le storie dei pazienti che arrivano all'osservazione del registro mediante un trace-back anatomo-patologico e di SDO.

**Nel processo di selezione delle SDO e delle cause di morte, è consigliabile estendere la ricerca a tutte le voci 273.x ( spesso il codice ICD9cm apposto è non corretto ) e al 277.3 (amiloidosi)**

- **UNA RACCOLTA COMPLETA DELLE INFORMAZIONI CLINICHE DISPONIBILI**

- quadri midollari
- markers ematici e urinari
- esami ematochimici (Hb, QPE, creatinina e creatinina clearance)
- esami radiologici nel loro insieme
- diagnosi cliniche concorrenti

- **PARTICOLARE ATTENZIONE A NON CODIFICARE UN CASO IN UNA CATEGORIA PARTICOLARE SOLO IN BASE AD UN UNICO ELEMENTO ( LA LINEA GUIDA ENCR, IN PARTE SUPERATA, VA COMUNQUE APPLICATA COME ULTIMA POSSIBILITA' )**

La scelta tra Waldenstrom e linfoma linfoplasmocitoide IgM può essere fatta in base alla sussistenza o meno di una lesione linfomatosa nodale o extranodale al momento della prima diagnosi. Di fatto è irrilevante se:

**\* IN FASE DI REPORT, E DI ANALISI DI INCIDENZA E SOPRAVVIVENZA IL WALDENSTROM E' INTEGRATO TRA I LINFOMI ( IN SECONDA IPOTESI SI POTREBBERO UNIFICARE MIELOMI, WALDENSTROM E LINFOMI SECERNENTI Ig )**

<b>Prima diagnosi</b>	<b>Seconda diagnosi</b>	<b>Raccomandazioni per la registrazione</b>	<b>Raccomandazione per l'incidenza come tumore multiplo</b>
Mieloma multiplo	Leucemia mieloide acuta	2 registrazioni (regola IARC)	Tumori multipli
MGUS	Mieloma Macroglobulinemia di Waldenstrom	2 registrazioni, a meno di tumori sincroni in cui si registra solo la seconda patologia /3	Entra in incidenza solo la seconda patologia /3
MGUS	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che il LNH sia secernente Ig, in tal caso si registra solo il LNH	Entra in incidenza solo il LNH /3
Mieloma Macroglobulinemia di Waldenstrom	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che il LNH sia secernente IgM (linfoma linfoplasmocitoide)	Tumori multipli, a meno che il LNH sia secernente IgM (linfoma linfoplasmocitoide): in tal caso si usa il codice del LNH

## CODIFICA E CONTROLLO

I cambiamenti intercorsi con ICD-O-3 sono tali per cui anche in questo caso pare necessario **CODIFICARE DIRETTAMENTE LE MORFOLOGIE IN ICD-O-3**

E' infatti difficile ed onerosa l'attività di transcodifica dal "basso" ( da ICD-O e ICD-O-2 a ICD-O-3 ), da effettuare in "manuale" perché i programmi IARC non consentono transcodifiche automatiche adeguate.

E' invece auspicabile utilizzare i programmi IARC (IARCcrgTools o DEPEdits ) per transcodificare dall' "alto" ( da ICD-O-3 in giù ) per:

- controllo di qualità ( riscontro di errori )
- consentire confronti con serie storiche

**Per il CONTROLLO DEI TUMORI MULTIPLI ai fini dei dati di incidenza vi sono due percorsi:**

• **Utilizzo in fase di data entry di una variabile identificativa dei casi che entrano in incidenza rispetto ad altri casi ( non incidenti, prevalenti, missing, NSE, etc.) e contestuale utilizzazione di un codice morfologico specifico per le forme secondarie a MDS/MPS**

\* **utilizzo a posteriori del programma DEPEdits che segue le regole IARC 2004 ( NON IARCcrgTools, impostato su ICD-O-3).**

**I casi esclusi dal programma NON VANNO ELIMINATI DAL DATABASE**

# INNOVAZIONI SIGNIFICATIVE NELL'ICD-O 3.A EDIZIONE

## TUMORI PLASMACELLULARI

- Si inserisce la **Leucemia plasmacellulare** (M-9733/3), prima a sé stante
- il **Plasmocitoma extramidollare** (M-9731/3) diventa nosologia autonoma (**M-9734/3**)

## MALATTIE IMMUNOPROLIFERATIVE

- **Amiloidosi primaria**, new entry con comportamento /1 (**M-9769/1**). Da sottolineare la distinzione rispetto all'Amiloidosi in corso di Mieloma. Il problema si pone quando l'Amiloidosi primaria precede di qualche tempo il reperimento del Mieloma )
- la connessione tra **Macroglobulinemia di Waldenstrom** (**C42.0! M-9761/3**) ed il Linfoma linfoplasmocitico (M-9671/3)

**NB – LA RICERCA DEI DCI E' ESTESA AL 273.3**

## NEOPLASIE DI ISTIOCITI E DELLE CELLULE LINFOIDI ACCESSORIE

Sono inserite diverse nosologie, relative a **Istiocitosi (/1)** e **Sarcomi (/3)** delle cellule di Langherans. Compaiono le nosologie Istiocitosi-X (/1), Malattia di Hand-Schuller-Christian (/1) che in ICD-9 sono classificate 277.8