

Esempio Linkage deterministico

- Nome, data di nascita
- CF
- Prime 15 cifre CF
- Prime 11 cifre CF

Risultato link – no link

Migliori effetti nei RT del nord

Linkage probabilistico

- Jaro
- Jaro-Winkler
- Smith
- Smith-Waterman
- Smith-Waterman-Gotoh
- Smith-Waterman-Gotoh (windowed affine)
- Matching coefficient
- Monge – Elkan
- Needleman – Wunch
- Overlap coefficient
- Levenstein
- Dice
- Cosine
- Jaccard
- Euclideo
- Chapman
- Q-Gram

RISULTATO: LINK – NO LINK – DA CONTROLLARE

Esempi

	Jaro W	Smith WG	Q Gram
ACCORSI MARIA vs ACCORTI MARIA	96.7	86.7	78.6
ACCORSI ANNA MARIA vs ACCORTI ANNA MARIA	97.5	90	83.3
CLEMENTI MARIA vs CLEMENTI ANNA MARIA	92.2	87.6	76.5
ROSSI ANTONIO vs DE ROSSI ANTONELLA	81.9	88.3	50
FEDERICA MARINA vs MARINA FEDERICA	0	53.3	70.5
COLLINA MARIA vs COLLINA MARIO	96.7	96.7	78.6

Flussi informativi principali

- schede di dimissione ospedaliera;
- certificati di decesso;
- referti di anatomia patologica;
- cartelle cliniche;
- anagrafica;
- medici di medicina generale

Altri flussi informativi

- archivi delle esenzioni ticket;
- archivi degli invalidi civili;
- prestazioni specialistiche ambulatoriali;
- altri archivi clinici;
- altri registri tumori;
- servizi di screening.

Target delle informazioni

- **paziente**: come i dati anagrafici, la residenza e lo stato in vita;
- **tumore**: come la sede, la morfologia, la data di diagnosi, l'estensione e il trattamento.

Esempi di flussi

Con diagnosi

- *SDO*
- *Anatomia patologica*
- *Mortalità*

Senza diagnosi

- *Esenzioni ticket*
- *Ambulatoriali*
- *Archivi clinici*

Raccolta delle informazioni

- **modalità passiva**: l'informazione viene dedotta dalle informazioni così come pervenute al registro;
- **modalità attiva**: l'informazione viene determinata direttamente da una ricerca del registro;
- se l'informazione perviene al registro che la giudica dubbia o parziale, il registro provvederà ad accertare o arricchire tali informazioni in modo diretto.

Anagrafica

- Flusso obbligatorio per RT
- Utili per
 - Dati anagrafici
 - Residenza
 - Stato in vita
 - MMG

Anagrafica – set minimo

- ID univoco
- Nome
- Sesso
- CF
- Data nascita
- Comune nascita
- Comune residenza
- Stato
- Motivo terminazione
- MMG
- Data fine assistenza

SDO

- Flusso obbligatorio
- Identificano le ospedalizzazioni per causa, inclusi i day hospital, day surgery
- Escludono le prestazioni in regime ambulatoriale
- Attenzione alla diminuzione delle prestazioni in regime ordinario

SDO - controlli

- verificare la completezza dei ricoveri intra-regionali e extra-regionali;
- verificare la presenza delle informazioni obbligatorie;
- verificare il rispetto della tempistica richiesta per la messa a disposizione del flusso;
- accertare che tale flusso abbia carattere continuativo e sistematico.

SDO – alcune variabili

- Nome
- Sesso
- Data nascita
- Com residenza
- CF
- Ospedale
- Cartella
- Data ricovero
- Data dimissione
- Reparto ammissione
- Reparto dimissione
- Regime
- Modalità dimissione
- Diagnosi 1...6
- Procedura 1..6
- Data procedura 1..6

SDO – gruppo principale diagnosi

- 140-239 Diagnosi oncologiche
- 2731 Paraproteinemia monoclonale
- 2733 macroglobulinemia
- 287.3 trombocitemia primaria
- 2849 anemia aplastica, non specificata
- 289.8 mielofibrosi
- V10- anamnesi personale di tumore maligno –
- V58.0 sessione di radioterapia
- V58.1 chemioterapia di mantenimento
- V661 convalescenza successiva a radioterapia
- V662 convalescenza successiva a chemioterapia
- V671 visita di controllo successiva a radioterapia
- V672 visita di controllo successiva a chemioterapia
- V667 visita per cure palliative
- V711 osservazione per sospetto di tumore maligno
- V76- esame per l'individuazione di tumori maligni

SDO – gruppo principale procedure

- 41.00 trapianto di midollo
- 41.01 trapianto di midollo osseo autologo
- 41.02 trapianto di midollo osseo allogenico con purging
- 41.03 trapianto di midollo osseo allogenico senza purging
- 41.31 biopsie del midollo osseo
- 92.2-92.29 radiologia terapeutica e medicina nucleare
- 99.25 iniezione o infusione di sostanze chemioterapeutiche

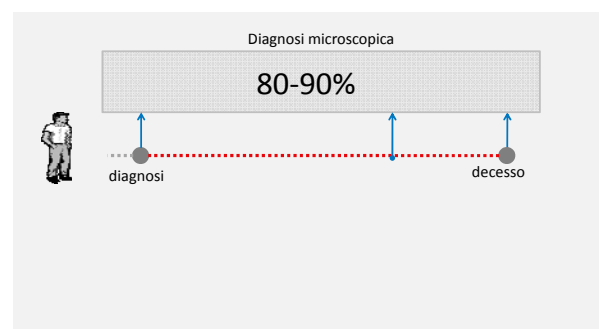
Mortalità

- Flusso obbligatorio
- Identificano i decessi per causa tumorale
- Indispensabili per l'aggiornamento dello stato in vita e la sopravvivenza
- Utili per il controllo di qualità

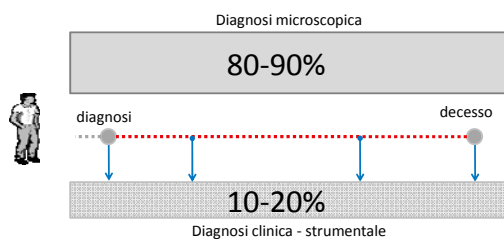
Mortalità

- Cause tumorali maligne 140-208
- Cause tumorali 140-239
- Cause allargate 140-239, 2733
- Cause allargate (2) 140-239, 273,2773, 284,285,2898

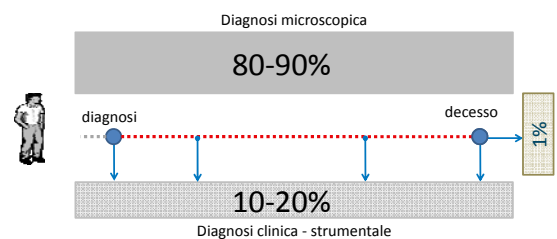
Flussi – conferme microscopiche



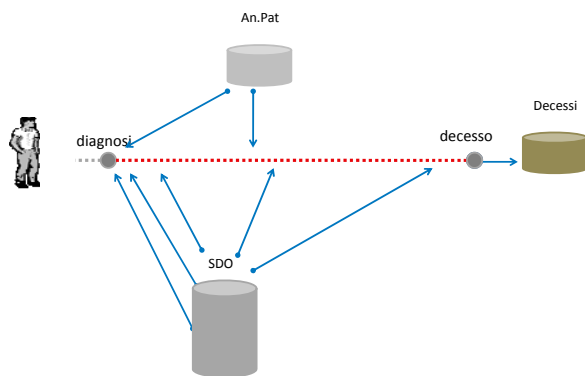
Flussi – conferme strumentali



Flussi – conferme mortalità



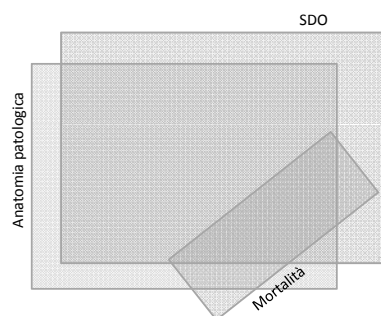
Flussi – ridondanza della codifica



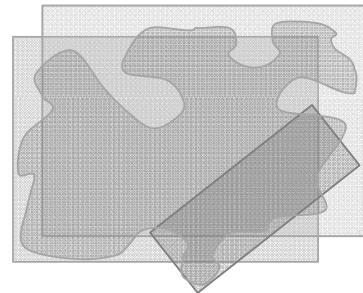
Flussi – accreditamento

- Il RT deve provvedere ad acquisire i flussi obbligatori
- Flussi collaterali
- Necessità di controlli di qualità
- Sono richiesti almeno 5 anni di storico
- Richiesta valutazione dati anno successivo

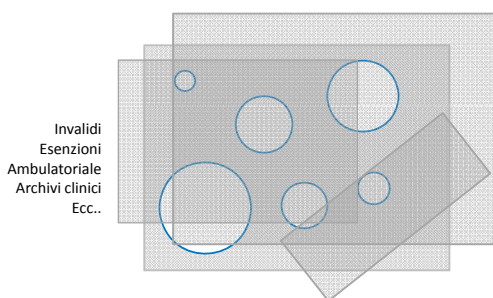
I flussi informativi



I tumori reali




Migrazioni, incompletezze, indisponibilità,...



TUMORI DELLA MAMMELLA

a cura di Adriano Giacomini
Registro Tumori Piemonte, Provincia di Biella (CPO)

Corso di base AIRTUM – Tarquinia 26.11.2010



RISCHIO CUMULATIVO OGNI QUANTE PERSONE UNA È DESTINATA AD AMMALARSI O MORIRE DI CANCRO?

	UOMINI		DONNE	
	INCIDENZA	MORTALITÀ	INCIDENZA	MORTALITÀ
Totale (escluso epitelomi della cute)	2	3	2	6
Mammella	614		8	33

MOTIVI DI INTERESSE

- INCIDENZA
- MORTALITA'
- SOPRAVVIVENZA
- FAMIGLIARITA'
- SCREENING
- APPROCCI DIAGNOSTICI
- APPROCCI TERAPEUTICI
- MOBILITA' SANITARIA

INCIDENZA

UOMINI

1985-1989		2003-2005	
10,4%	PROSTATA	16,2%	PROSTATA
12,8%	CUTE*	15,8%	CUTE*
11,5%	PROSTATA	11,1%	COLON RETTO
11,2%	COLON RETTO	12%	COLON RETTO
7,4%	VESICOLA	5,7%	VESICOLA

INCIDENZA UOMINI e DONNE

2003-2005	
1°	Epitelomi della cute (15,5%)
2°	Colonretto (11,9%)
3°	Mammella (11,5%)
4°	Prostata (10,1%)
5°	Polmone (9,4%)

DONNE

1985-1989		2003-2005	
25,1%	MAMMELLA	31,6%	MAMMELLA
12,2%	COLON RETTO	15,1%	COLON RETTO
12%	CUTE*	11,8%	COLON RETTO
5,5%	STOMACO	5%	COLON RETTO
4,9%	POLMONE	4,1%	STOMACO

Nel sesso femminile, è il tumore più frequente

INCIDENZA -2

♀ Femmine Females

C'è un gradiente tra Centro Nord e Sud

Il tasso standardizzato del registro dovrebbe collocarsi nel range dell'area: se così non è, necessità di controllo

Dati AIRTum 1997-2002

INCIDENZA -3

La distribuzione per età è tale per cui casi in età giovane sono possibili (32,7% dei tumori da 0 a 44 anni).

Controllare se nelle età avanzate si perdono casi

Dati AIRTum 1997-2002

INCIDENZA	UOMINI			DONNE		
	0-44	45-64	65+	0-44	45-64	65+
1°	Cute* (14,2%)	Prostata (15,0%)	Prostata (20,2%)	Mammella (22,7%)	Mammella (25,2%)	Mammella (28,8%)
2°	Testicolo (12,9%)	Cute* (14,7%)	Cute* (16,0%)	Tiroide (12,6%)	Cute* (12,0%)	Cute non esofago (16,6%)
3°	Non Hodgkin (8,2%)	Polmone (12,0%)	Polmone (14,4%)	Cute* (10,0%)	Colonretto (9,6%)	Colonretto (14,2%)
4°	Melanoma (7,7%)	Colonretto (12,0%)	Colonretto (12,1%)	Melanoma (7,2%)	Corpo libero (5,5%)	Polmone (5,8%)
5°	Leucemia (5,1%)	VADIS (6,5%)	Vesicola (6,5%)	Cervicite (6,2%)	Tiroide (4,6%)	Stomaco (5,3%)

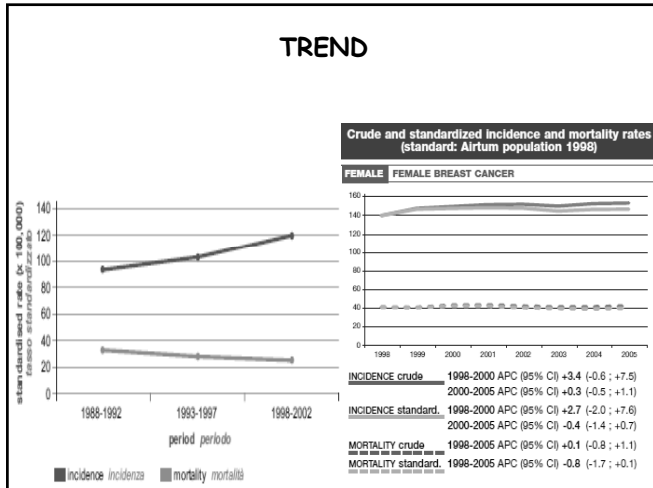
Tabella 2. AIRTUM, Incidenza 2003-2005. Primi cinque tumori in termini di frequenza e percentuale rispetto al totale dei tumori diagnosticati per anno e classe di età.

MORTALITA'

I 5 TUMORI CHE UCCIDONO DI PIÙ

	UOMINI	DONNE
1°	Polmone (27,6%)	Mammella (16,3%)
2°	Colonretto (10,7%)	Colonretto (11,9%)
3°	Prostata (8,5%)	Polmone (10,3%)
4°	Stomaco (7,3%)	Stomaco (7,2%)
5°	Fegato (6,1%)	Pancreas (6,5%)

Tra le morti per tumore, le neoplasie mammarie sono al primo posto nonostante l'ottima sopravvivenza a 5 anni. Incide in questo la frequenza nelle età più anziane, ed il cattivo decorso di alcune forme.

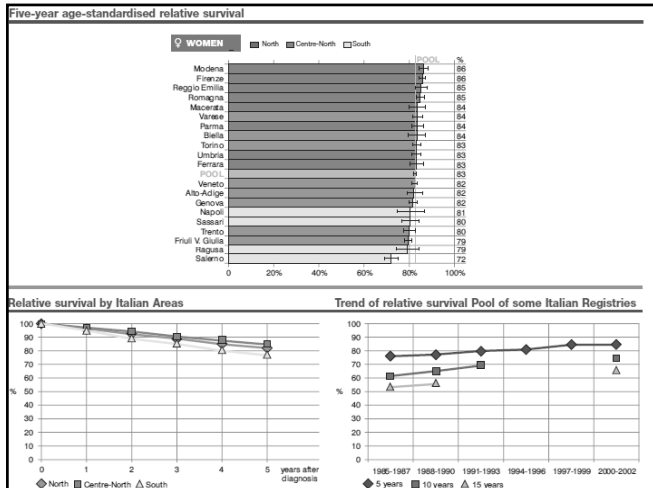


SOPRAVVIVENZA

Observed and relative survival (%) by sex and age. Data from the Pool of Italian Cancer Registries follow-up 31.12.2003

	15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL	
	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel
♂ MEN (n)	(26)		(58)		(107)		(154)		(120)		(455)	
1 year	100	100	97	97	95	96	91	94	84	93	91	95
3 years	92	92	86	87	84	87	80	88	60	93	79	89
5 years	92	92	78	80	74	79	72	85	53	92	69	85
95% CI	(81-100)	(82-100)	(67-89)	(69-91)	(66-83)	(70-88)	(64-79)	(76-93)	(44-82)	(76-100)	(65-74)	(79-90)
♀ WOMEN (n)	(5 639)		(10 209)		(11 711)		(12 653)		(10 819)		(51 031)	
1 year	99	99	98	99	98	98	95	97	86	92	95	97
3 years	92	92	93	94	91	93	86	89	67	83	85	90
5 years	86	87	88	89	85	87	78	84	52	75	77	85
95% CI	(85-87)	(86-87)	(88-89)	(89-90)	(84-85)	(86-88)	(77-78)	(83-84)	(51-53)	(74-77)	(76-77)	(84-85)
ALL (n)	(5 665)		(10 267)		(11 818)		(12 807)		(10 939)		(51 496)	
1 year	99	99	98	99	98	95	95	97	86	92	95	97
3 years	92	92	93	94	91	92	86	89	68	83	85	90
5 years	86	87	88	89	85	87	77	84	52	75	77	85
95% CI	(85-87)	(86-87)	(88-89)	(89-90)	(84-85)	(86-87)	(77-78)	(83-84)	(51-53)	(74-77)	(76-77)	(84-85)

La sopravvivenza relativa è soddisfacente, se teniamo conto delle possibilità terapeutiche, nelle età più giovani



SOPRAVVIVENZA - 2

Ci sono differenze tra aree geografiche anche sulla sopravvivenza:

- Effetto delle campagne di screening?
- Migliori terapie ?
- Miglior modello assistenziale?

Screening e linee-guida si sono dimostrate efficaci, ed anche il miglioramento dell'offerta terapeutica

Il tipo di gradiente (Centro > Nord > Sud) sembra correlato ai timing di avvio di screening e linee guida

Il trend è correlato al miglioramento dell'offerta terapeutica

Quali sono le reali possibilità di migliorare la sopravvivenza nelle età più avanzate ?

E' possibile migliorare la sopravvivenza libera da malattia e da esiti invalidanti?

SCREENING

- Le neoplasie mammarie sono oggetto di campagne regionali di screening, basate su mammografia, iniziate in tempi diversi

Ci sono idee diverse sull'età di inizio dello screening. Anche a causa di queste idee, una proporzione rilevante delle pazienti effettua lo screening in regime privatistico. Questo può causare la perdita di casi.

Lo screening sul lungo periodo è positivo sulla sopravvivenza. Nel breve periodo determina un aumento dell'incidenza: tra epoca pre-screening e post-screening varia la proporzione tra casi avanzati e casi localizzati (differenze di stadio, differenze di T)

E' importante conoscere lo status delle screening nell'area di registrazione, e se possibile interagire con i Centri screening

Questa informazione consente di interpretare meglio la situazione epidemiologica locale

LINEE-GUIDA

- Le neoplasie mammarie sono oggetto di linee guida EBM per il tumore mammario.

Effetti:

- * ricerca standardizzata degli indicatori prognostici
- * miglior profilo assistenziale
- * interazione di chirurghi , oncologi e radioterapisti già in fase di impostazione terapeutica (GIC)
- * follow-up migliore e standardizzato

Impatto:

- sulla sopravvivenza
- sulla sopravvivenza libera da esiti invalidanti
- sulla diagnosi precoce dei secondi casi o delle recidive

E' importante conoscere lo status delle linee guida nell'area di registrazione

FAMIGLIARITA'

- Una familiarità per carcinoma mammario è presente nel 5-7% dei casi ed è associata a familiarità di carcinoma ovarico

Mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2 sono responsabili dell'80% delle sindromi ereditarie di ambedue gli organi, e 2/3 di quelle relative alla sola mammella

Sospetto di predisposizione genetica secondo l'ASCO:

- * famiglie con + di 2 casi di tumore mammario a qualsiasi età e 1 o + casi di tumore ovarico
- * famiglie con + di 3 casi di tumore mammario diagnosticato prima dei 50 anni
- * coppie di sorelle con i seguenti tumori diagnosticati prima dei 50 anni
 - entrambe con tumore mammario
 - entrambe con tumore ovarico
 - una con tumore mammario e l'altra con tumore ovarico

APPROCCI DIAGNOSTICI

- Qualità della mammografia
- Indicatori diagnostici Rx
- Ruolo dell'ECT mammaria
- Agoaspirato /Mammotone
- Refertazione anatomo-patologica
 - completezza
 - assetto recettoriale
 - HER-2/Neu
 - indicatori prognostici
- Ruolo degli indicatori di screening

APPROCCI TERAPEUTICI

Le terapia è correlata allo stadio.
In caso di ricorrenza della malattia si può modificare

- Chirurgia conservativa
- Linfonodo sentinella
- Terapie neoadiuvanti
- Radioterapia intraoperatoria
- Terapie ormonali
- Terapie adiuvanti di nuova generazione
 - * Nuove associazioni
 - * Farmaci biologici o target
- Ricostruzione/plastica in unica sessione
- Ruolo dei clinical trials

MOBILITA' SANITARIA

- Nelle età più giovani per percezione di migliori possibilità terapeutiche ed eventuali problematiche di gravidanza (gravidanza in atto o desiderata) (centri specialistici)
- In generale per la maggiore esperienza su ricostruzione/rimodellamento , specie se in tempo unico
- Per non voler far sapere della menomazione della propria femminilità?
- Per questioni logistiche
- Per emulazione – passaparola.

Trattandosi di patologia frequente seguita con intervento "facile" seguito spesso da terapia adiuvante e da un follow-up di lunga durata, i costi sono elevati

PROBLEMI DI REGISTRAZIONE

**Sede esatta (quadrante)
Tumori multicentrici e multifocali
Tumori sincroni e metacroni
Morfologia
Assetto recettoriale
Stadiazione**

SEDE ESATTA

- A volte c'è difficoltà a codificare la sede esatta del tumore
- * LESIONI A CAVALIERE TRA I QUADRANTI
- * MULTIFOCALITA' (Più noduli in un'area del diametro massimo di 5 cm)
- * MULTICENTRICO Più noduli distanti almeno 5 cm
Più noduli in quadranti diversi

**LA TENDENZA A CODIFICARE QUESTI CASI COME C50.8
FA PERDERE INFORMAZIONI**

La lesione a cavaliere non è altrimenti codificabile (dovrebbe essere innovata la classificazione topografica), a meno che si possa identificare una prevalenza di sede
(es. tumore retroareolare grande esteso ad altri quadranti resta retroareolare)

IL C50.9 DOVREBBE ESSERE RESIDUALE

TUMORI MULTIPLI DELLA MAMMELLA

• Trattandosi di un organo pari e soggetto a medesima condizione di rischio, non è infrequente che la stessa condizione patogenetica dia origine a più localizzazioni, che possono presentarsi:

- nello stesso tempo o in tempi diversi
e
- nella stessa sottosede o in sottosedie diverse
e
- allo stesso stadio o in stadi diversi
e
- nella stessa mammella e/o in quella controlaterale (**IMPORTANZA DI REGISTRARE LA LATERALITA'**)

TUMORI MULTIPLI DELLA MAMMELLA- 1

- **TIMING**
I tumori possono essere SINCRONI o METACRONI.
- E' necessario sempre escludere che si tratti di una recidiva (es: sulla cicatrice) o di una localizzazione secondaria o di altra natura (melanoma, mts cutanea da altra sede)
- Se la distanza nel tempo è breve, è necessario capire se il secondo tumore non è stato visto perché:
 - era in una sede che non era stata esplorata dal punto di vista Rx/ECT e chirurgico (es: prolungamento ascellare)
 - il primo intervento è stato limitato (es: nodulectomia seguita da radicalizzazione)
- Se l'intervallo è meno di 6 mesi (criterio per considerare sincroni due distinti tumori) e se i tumori sono dello stesso gruppo morfologico e sullo stesso lato, la registrazione va condotta come unico tumore annotando le due localizzazioni. La stadiazione va riferita al tumore più avanzato, La morfologia a quella con codice più alto

MORFOLOGIA

- Abbiamo definito che tumori con morfologie di gruppi diversi secondo IARC sono tumori indipendenti che entrano in incidenza, anche se sincroni
- I **carcinomi duttali sono nettamente più frequenti dei lobulari** (63% vs. 15%)
- Molte volte il carcinoma invasivo è associato ad una più vasta area di carcinoma in situ, specie in caso di portatrice di mastopatia fibrocistica. E' in questi casi che è più facile reperire forme multifocali. Generalmente viene effettuata una radicalizzazione che consente di ritrovare nuovi foci invasivi. L'indicazione è di annotare questa associazione, possibilmente indicando anche la dimensione dell'area di carcinoma in situ
- I carcinomi lobulari sono frequentemente multifocali, multicentrici ed anche bilaterali. Sembrano più aggressivi, ma la sopravvivenza è analoga ai duttali (di cui alcune varianti sono critiche: micropapillare invasivo, a cellule ricche di glicogeno, a cellule ad anello con castone)
- Nelle associazioni Paget+altri tumori, la prognosi NON è data dal Paget
- Il carcinoma papillare della mammella è da codificare come M-8260 (non M-8050)

GRADING

Sistema di Nottingham o metodo di Eston-Ellis

FORMAZIONE DI TUBULI	>75%	Score 1
	10-75%	Score 2
	< 10%	Score 3
PLEIOMORFISMO	nuclei piccoli e regolari	Score 1
	variabilità moderata di forma e dimensioni	Score 2
	variabilità marcata	Score 3
N.MITOSI	<6/10HPF	Score 1
	6-10/10HPF	Score 2
	> 10/10 HPF	Score 3

SOMMA DEGLI SCORE da 3 a 5 **GRADO 1**
da 6 a 7 **GRADO 2**
da 8 a 9 **GRADO 3**

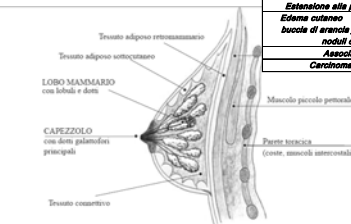
ASSETTO RECETTORIALE E HER-2/neu

- Sotto il profilo dell'approccio terapeutico è essenziale raccogliere i dati disponibili sui Recettori estrogenici
Recettori progesterinici
 - HER-2/neu (c-ErbB-2) sovraespresso
- ➔ **TERAPIA ORMONALE**
➔ **FARMACI TARGET**
Transtuzumab (Herceptin)
ANTICORPO MONOCLONALE
- la positività è accertata se 3+ (sola immunohistochimica)
MEGLIO se + confermata con FISH ibridazione in situ fluorescente o CISH colorazione non fluorescente

STADIA

Il T non è cambiato nel tempo ad esclusione dei tumori in situ

	YNM 1998	YNM 2002	YNM 2009
Non definibile	pTx	pTx	pTx
Non evidenziabile	pT0	pT0	pT0
Carcinoma duttale in situ		pTis (DCIS)	pTis (DCIS)
Carcinoma lobulare in situ		pTis (LCIS)	pTis (LCIS)
Paget del capezzolo (senza tumore associato:con TNM 2009 la presenza del Paget deve essere riportata anche in caso di tumore associato)	pTis	pTis (Paget)	pTis (Paget)
Dimensione fino a 2 cm	pT1	pT1	pT1
microdimensione oltre membrana basale fino a 0,1 cm	pT1mic	pT1mic	pT1mic
tumore tra 0,1 e 0,5 cm	pT1a	pT1a	pT1a
tumore tra 0,5 e 1 cm	pT1b	pT1b	pT1b
tumore tra 1 e 2 cm	pT1c	pT1c	pT1c
Dimensione tra 2 e 5 cm	pT2	pT2	pT2
Dimensione > di 5 cm	pT3	pT3	pT3
Qualsiasi dimensione con estensione a cute o parete toracica (inclusi pettorali)	pT4	pT4	pT4
Estensione alla parete toracica	pT4a	pT4a	pT4a
Edema cutaneo (involva cute e bocca di arancia), ulcerazioni, noduli cutanei satelliti	pT4b	pT4b	pT4b
Associazione 4a e 4b	pT4c	pT4c	pT4c
Carcinoma infiammatorio	pT4d	pT4d	pT4d



Stadiazione pN e pM	TNM 1998			TNM 2002			TNM 2009		
	pNx			pNx			pNx		
Linfonodi regionali non valutabili	pN0			pN0			pN0		
Linfonodo sentinella negativo	pN0			pN0(en)			pN0(en)		
Linfonodi regionali negativi	pN0			pN0			pN0		
Cellule tumorali isolate (TIC, singole o a gruppi <0,2 mm) in linf. ascellari; dal 2009 il gruppo contenente 200 o + cellule è comunque pN1mic	pN1a			pN1a			pN1a		
Unico micrometastasi (non superiori a 0,2 cm) in linf. ascellari	pN1bi			pN1a			pN1a		
Mts da 0,2 a 2 cm in 1-3 linfonodi ascellari non fissi	pN1bii			pN2a			pN2a		
Mts da 0,2 a 2 cm in 1-3 linfonodi ascellari non fissi	pN1bii			pN3a			pN3a		
Mts da 0,2 a 2 cm in 1-3 linfonodi ascellari non fissi con estensione oltre la capsula	pN1biii			pN1a			pN1a		
Mts da 0,2 a 2 cm in 4-9 linfonodi ascellari non fissi	pN1biv			pN2a			pN2a		
Mts da 0,2 a 2 cm in 10 o più linfonodi ascellari non fissi	pN1biv			pN3a			pN3a		
Mts da 0,2 a 2 cm in 10 o più linfonodi ascellari non fissi con estensione oltre la capsula	pN1biv			pN1a			pN1a		
Mts oltre 2 cm in 1-3 linfonodi ascellari non fissi	pN1biv			pN2a			pN2a		
Mts oltre 2 cm in 4-9 linfonodi ascellari non fissi	pN1biv			pN3a			pN3a		
Mts oltre 2 cm in 10 o più linfonodi ascellari non fissi	pN1biv			pN1a			pN1a		
Mts da 0,2 a 2 cm in 1-3 linfonodi ascellari fissi tra loro o ad altre strutture	pN1biv			pN1a			pN1a		
Mts da 0,2 a 2 cm in 4-9 linfonodi ascellari fissi tra loro o ad altre strutture	pN1biv			pN2a			pN2a		

Il grande cambiamento degli N è avvenuto alla fine degli anni '90

■ **MX** – Metastasi a distanza non valutabili.
 ■ **M0** – Assenza di metastasi a distanza
 ■ **M1** – Presenza di metastasi a distanza

Stadiazione TNM	TNM 1998			TNM 2002			TNM 2009		
	Tis NO M0	STADIO 0	STADIO 0	STADIO 0	STADIO 0	STADIO 0	STADIO 0	STADIO 0	STADIO 0
T1 NO M0	STADIO I	STADIO I	STADIO I	STADIO I	STADIO I	STADIO IA	STADIO IA	STADIO IA	
T0 N1mic M0						STADIO IB	STADIO IB	STADIO IB	
T1 N1mic M0						STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	
T0 N1 M0	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	
T1 N1 M0	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	
T2 NO M0	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	
T3 NO M0	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	
T3 N1 M0	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	
T0 N2 M0	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	
T1 N2 M0	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	
T2 N2 M0	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	
T3 N2 M0	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	STADIO IIA	
T4 NO M0	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	
T4 N1 M0	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	
T1 N3 M0	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	
T2 N3 M0	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	
T3 N3 M0	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	
T4 N3 M0	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	STADIO IIB	
T0-4 N0-3 M1	STADIO IV	STADIO IV	STADIO IV	STADIO IV	STADIO IV	STADIO IV	STADIO IV	STADIO IV	

La stadiazione è cambiata poco di per sé, molto se si considerano le innovazioni del pN (soprattutto per i linfonodi mammari interni o gli ascellari con maggiori dimensioni)

QUALI INFORMAZIONI AGGIUNTIVE ?

- **DIAGNOSI:** stato rispetto allo screening e tipo di screening; tipo di prelievo effettuato
- **DESCRIZIONE TUMORE:** localizzazione e dimensioni del tumore, infiltrazione, multifocalità, adeguatezza dei margini
- **LINFONODI:** n. di linfonodi controllati e n. di linfonodi positivi, linfonodi sentinella e microinvasione
- **STADIAZIONE:** Tipo ed esami effettuati per essa (ECT/TAC addome; RX/TAC polmone, Rx/scintigrafia ossea, PET). Momento della stadiazione (pre o postoperatoria)
- **MORFOLOGIA:** invasione vascolare, presenza di infiltrato linfocitario; grading, recettori, HER-2/neu (FISH o non FISH), eventuali indicatori specifici (Ki67)
- **TERAPIA CHIRURGICA:** intervento effettuato + eventuale plastica o rimodellamento
- **ALTRA TERAPIA:** terapia neoadiuvante e/o adiuvante in dettaglio
 terapia ormonale
 terapia target (herceptin)
 radioterapia pre- intra- postoperatoria

INDICATORI DI QUALITA'

Valori bassi indicano scarsa completezza del flusso
 Valori del 100% sono sospetti di selezione a priori

Valori alti indicano scarsa completezza del flusso
 Valori dello 0% sono sospetti di selezione a priori

Basis of diagnosis	Modalità di diagnosi	n. cases	%
histology	istologica	39,965	91%
cytology	citologica	1,868	4%
clinical	clinica	1,798	4%
DCO	solo certificato di morte	244	1%
		43,875	

Controllo delle % diverse morfologie

Valori alti di 8000/3 e 8010/3 indicano scarsa completezza del flusso sulla anatomia Patologica. % 8010 non deve essere > della % diagnosi citologiche

More frequent morphologies among histologically verified cases	Morfologie più frequenti tra i casi con conferma istologica	n. cases	%
8500	Infiltrating duct carcinoma, NOS		
	Carcinoma duttale infiltrante, NAS	25,786	65%
8520	Lobular carcinoma, NOS		
	Carcinoma lobulare NAS	5,234	13%
8000	Tumour, malignant NOS		
	Tumore maligno, NAS	2,820	7%
8522	Infiltrating duct and lobular carcinoma		
	Carcinoma duttale e lobulare infiltrante	1,106	3%
8010	Carcinoma, NOS		
	Carcinoma, NAS	1,023	3%

TEST 1

- Paziente di giovane età	- Paziente anziana	- Paziente giovane
- Mx sospetta	-Mx fortemente sospetta	-Mx fortemente sospetta
-Agobiopsia: C4	-Non biopsia	-Non biopsia
-Intervento (QUAD): Non lesioni neoplastiche, cellularità normale	-Non intervento	-Non intervento
	-Decede con 174.9	-Non decede
		-Non trattamenti
		-Non ulteriori accertamenti Rx o di altra natura

TEST 1

- Paziente di giovane età	- Paziente anziana	- Paziente di 50 anni
- Mx sospetta	-Mx fortemente sospetta	-Mx fortemente sospetta (screening)
-Agobiopsia: C4	-Non biopsia	-Non biopsia
-Intervento (QUAD): Non lesioni neoplastiche, cellularità normale	-Non intervento	-Non intervento
	-Decede con 174.9-C50.9	-Non decede
		-Non trattamenti
		-Non ulteriori accertamenti Rx o di altra natura
NON CASO (non registrare)	NSE. Caso incidente: Sede C50.9 M-8000.3 confermato da ISTAT	NSE. E' più probabile che accertamenti ci siano, ma non siano stati reperiti. SENTIRE MMG

TEST 2 - morfologie e sede

Donna nata nel 1923.

MAMMOGRAFIA BILATERALE ED ECOGRAFIA MAMMARIA BILATERALE
06/11/02

Mammella destra pressochè occupata in toto dal almento tre grossolane masse a margini policiclici adiacenti ed in parte sovrapposte di 7 cm, 11 cm e 4 cm, ecograficamente disomogenee, a margini ben delineati, con aspetto "cerebroide".

Immagine analoga con margini maggiormente irregolari e policiclici si apprezza a sin di circa 2 cm in sede sovra-parareolare esterna.

Negativi TAC colonna ECT fegato. Dubbio Rx torace a gennaio 2003 (versamento pleurico, addensamento) poi negativo

TEST 2 - macroscopica

1.o referto istologico 21 / 11 / 2002

NOTE / MATERIALE INVIATO

1) Neoformazione (tutta la mammella) mammella dx. 2) Neoformazione mammella sn.

DIAGNOSI MACROSCOPICA

1) Perviene fissata mammella non orientabile, senza cavo ascellare, delle dimensioni di 25x20x8 cm. con capezzolo normoestroflesso.

Al taglio è presente una neoformazione delle dimensioni di 14x11 cm. che si presenta polilobata, in parte cistica a contenuto emorragico.

La neoformazione occupa tutta la mammella e sembra non infiltrare la cute. La neoformazione è posta a 1 cm. dal margine profondo.

2) Perviene fissato e frammentato parenchima mammario, non orientabile, nel complesso di 11x7x2 cm. sovrastato da losanga cutanea di 3.5x1 cm.

Al taglio si evidenzia un'area nodulare biancastra del diametro massimo di 0.8 cm. (A) non valutabili i rapporti di questa con i margini di resezione. Altra area vegetante del diametro massimo di 2 cm. (B) è presente ed è posta a 3 cm. dal lembo cutaneo e 1.5 cm. da un margine laterale.

TEST 2 - microscopica

1) - Voluminoso adenocarcinoma mucinoso G1 secondo Eston e Ellis.

- Aree emorragiche interstiziali.

- Cute non infiltrata.

- Margini non infiltrati.

- Capezzolo non infiltrato.

- Adenosi e malattia cistica nello scarso tessuto adiacente la neoplasia.

- Assetto recettoriale per estrogeni positivo nel 70% degli elementi.

- Assetto recettoriale per progesterone positivo nel 10% degli elementi.

- La frazione proliferante (KI 67) è pari al 2%.

Immunoreattività di membrana per Her/2 neu (DAKO Herceptest) negativa.

2A) - Ectasia cistica duttale e fibrosi interstiziale.

2B) - Degenerazione in carcinoma papillare G1-2 di voluminoso papilloma intraduttale.

- Focale, iniziale area di infiltrazione interstiziale.

- Estese aree periferiche di carcinoma lobulare in situ G2 adiacenti.

TEST 2 - Commento

Caso complesso in malattia fibrocistica:

- da una parte c'è una morfologia con codice maggiore ma a basso grado. Il tumore è di

dimensioni ragguardevoli e non infiltra la cute

- dall'altra una morfologia a codice minore in ICD-9, a maggiore grado e con compresenza di ca lobulare in situ. C'è la retrazione del capezzolo ma non sostenuta da infiltrazione neoplastica (sarebbe stato un cT4 non confermato)

La stadiazione, presa sulla base di accertamenti anche successivi al ricovero. Certamente è N0M0.

M-8480/3 è l'Adenocarcinoma mucinoso (che nella mammella ha prognosi migliore)

M-8503/3 è l'Adenocarcinoma intraduttale papillare invasivo, cui va ricondotta la 2.a lesione invasiva; ma va utilizzato il codice morfologico M-8522/3 (Ca duttale infiltrante e lobulare in situ), in quanto più informativo (il ca papillare è una variante del carcinoma duttale)

Registrare i 2 casi (ambidue le mammelle)

Per l'incidenza utilizzare il TNM maggiore (l'Adenocarcinoma mucinoso); se il secondo tumore avesse avuto linfonodi positivi, si sarebbe dovuto prendere quello.

Indicare il tumore come bilaterale.

Annotare profilo recettoriale e Her-3/neu

TUMORI DEL COLON RETTO

a cura di Adriano Giacomin
Registro Tumori Piemonte, Provincia di Biella (CPO)

Corso di base AIRTUM – Tarquinia 26.11.2010



RISCHIO CUMULATIVO OGNI QUANTE PERSONE UNA È DESTINATA AD AMMALARSI O MORIRE DI CANCRO?

	UOMINI		DONNE	
	INCIDENZA	MORTALITÀ	INCIDENZA	MORTALITÀ
Totale (escluso epitelomi della cute)	2	3	2	6
Colon Retto	11	26	17	46

MOTIVI DI INTERESSE

**INCIDENZA
MORTALITA'
SOPRAVVIVENZA
FAMIGLIARITA'
SCREENING
APPROCCI TERAPEUTICI**

INCIDENZA

INCIDENZA

UOMINI		DONNE	
1985-1989	2000-2004	1985-1989	2000-2004
11,8%	17,1%	10,2%	15,1%
11,8%	11,8%	12%	11,9%
3,4%	5,1%	4,5%	4,1%

INCIDENZA

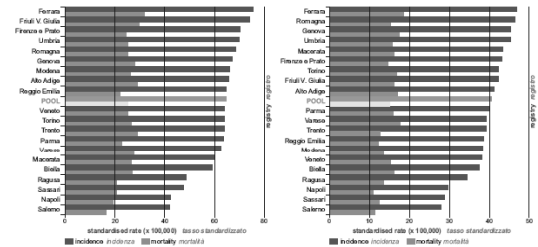
UOMINI e DONNE	
2000-2005	
1°	Epitelomi della cute (15,5%)
2°	Colonretto (11,9%)
3°	Mammella (11,5%)
4°	Prostata (10,1%)
5°	Polmone (9,4%)

Dopo i tumori cutanei, considerando ambedue i sessi, è il tumore più frequente

INCIDENZA - 2

♂ Maschi Males

♀ Femmine Females



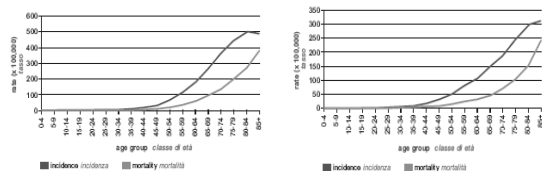
C'è un gradiente tra Centro Nord e Sud (dieta)

Il tasso standardizzato del registro dovrebbe collocarsi nel range dell'area: se così non è, necessità di controllo

INCIDENZA - 3

♂ Maschi Males

♀ Femmine Females



La distribuzione per età è tale per cui casi in età giovane devono essere verificati attentamente.

Controllare se nelle età avanzate si perdono casi

MORTALITA'

I 5 TUMORI CHE UCCIDONO DI PIÙ

	UOMINI	DONNE
1°	Polmone (27,6%)	Mammella (16,3%)
2°	Colonretto (10,7%)	Colonretto (11,9%)
3°	Prostata (8,5%)	Polmone (10,3%)
4°	Stomaco (7,3%)	Stomaco (7,2%)
5°	Fegato (6,1%)	Pancreas (6,5%)

Tra le morti per tumore, le neoplasie colo-rettali sono al secondo posto in ambedue i sessi

SOPRAVVIVENZA

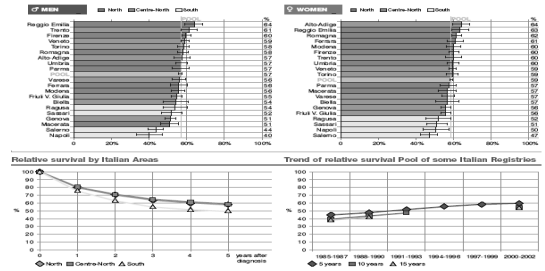
Observed and relative survival (%) by sex and age. Data from the Pool of Italian Cancer Registries follow-up 31.12.2003

	15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL	
	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel
♂ MEN (n)	(916)		(2109)		(9785)		(9460)		(9589)		(26342)	
1 year	84	84	85	85	84	84	78	80	64	70	75	79
3 years	71	71	67	68	66	68	58	64	41	55	55	63
5 years	65	65	60	62	57	60	49	57	29	40	45	57
95% CI	(61-69)	(61-69)	(59-62)	(60-64)	(55-59)	(59-62)	(47-49)	(55-59)	(38-39)	(49-51)	(45-49)	(56-58)
♀ WOMEN (n)	(704)		(1537)		(9399)		(9785)		(10664)		(20362)	
1 year	88	88	86	87	86	86	80	82	62	67	74	77
3 years	71	71	70	71	70	71	63	66	42	52	56	62
5 years	65	65	62	63	63	65	56	61	32	48	48	58
95% CI	(61-69)	(61-69)	(60-64)	(60-65)	(61-64)	(63-69)	(55-57)	(59-62)	(31-33)	(47-50)	(47-49)	(57-59)
ALL (n)	(1300)		(3940)		(19784)		(18228)		(15382)		(49994)	
1 year	86	86	86	86	84	84	79	81	63	68	75	78
3 years	71	71	69	69	67	69	60	65	41	53	56	63
5 years	65	65	61	62	59	62	51	59	31	49	46	57
95% CI	(62-67)	(62-68)	(60-63)	(61-64)	(59-63)	(61-63)	(51-52)	(58-59)	(30-31)	(48-50)	(46-47)	(57-59)

La sopravvivenza relativa non è soddisfacente, se teniamo conto delle possibilità terapeutiche. L'effetto è dovuto a diagnosi non precoci e allo stato al momento dell'intervento (occlusione, perforazione, etc)

SOPRAVVIVENZA - 2

Five-year age-standardised relative survival



Ci sono differenze anche tra aree geografiche. Il miglioramento della sopravvivenza può essere ottenuto grazie allo screening ed all'applicazione di linee-guida, oltre che al miglioramento della terapia

SCREENING E LINEE-GUIDA

- Le neoplasie colorettrali sono oggetto di campagne regionali di screening, basate su endoscopia o ricerca di sangue occulto, e di linee guida

Sol (FOBT) – test al guaiaco o immunologico ogni 2 anni da 50 ai 70-74 anni
1 su 5 non effettua approfondimenti
Stadio >II dal 7,5% Umbria al 100% Molise (in genere tra 23 e 34%)

Rettosigmoidoscopia una sola volta tra 58 e 60 anni
Solo in 7 programmi è il test di primo livello (con offerta Sof per i non aderenti)

- Definizione univoca dei casi screening-detected
- Distinzione tra
Displasia ad alto grado o Grave= (ADENO)CARCINOMA IN SITU O INTRAGIANDOLARE O INTRAEPITELIALE

ADENOCARCINOMA INTRAMUCOSO =Lesione neoplastica con infiltrazione della tonaca propria e della muscolaris mucosae senza suo superamento e senza infiltrazione sottomucosae

- POLIPECTOMIE AMBULATORIALI

- GESTIONE DEI CASI CON INFILTRAZIONE NON VALUTABILE
E' importante conoscere lo status delle screening e delle linee guida nell'area di registrazione. Informazioni aggiuntive possono consentire di interpretare meglio la situazione epidemiologica locale

FAMIGLIARITA'

- Una familiarità per neoplasia, intesa come presenza di almeno un parente di primo grado affetto da un qualsivoglia tumore maligno, è rilevabile nella metà dei casi.
- Nel 10-15% dei casi questo tumore è un carcinoma colorettrale. Di questi :
- 1/3 (3-5% sul totale) soddisfa i cosiddetti criteri di Amsterdam che definiscono la sindrome di Lynch (HNPCC)
- nell'1% dei casi, il carcinoma colorettrale si associa a disordini comportanti lo sviluppo di un gran numero di polipi intestinali, in prevalenza rappresentati dalla poliposi adenomatosa familiare (FAP)

Un sospetto di familiarità si ha in presenza di casi in età giovane e con l'associazione di altre patologie oncologiche.

FAP (POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMIGLIARE DEL COLON)

SOSPETTO CLINICO

Diagnosi di polipi adenomatosa classica	≥ 100 polipi adenomatosi
Diagnosi di polipi adenomatosa attenuata	≥ 20 polipi adenomatosi
A prescindere dal numero di polipi	storia familiare positiva per la malattia
	adenomi duodenali (90% dei casi)
	osteomi (80%)
	adenomi della papilla (75%)
	iperplasia epitelio pigmentato della retina (Macchie retiniche) (70%)
	cisti epidermoidi (53%)
	polipi fundici dello stomaco (51%)
	anomalie dentarie (38%)
tumori desmoidi (12%)	
neoplasie tiroidee (1%)	
epatoblastoma (0,5-1%)	
medulloblastoma (0,5-1%)	

Il rischio long-life di sviluppare un tumore è del 100% per il colon-retto, 5-12% per il duodeno, 2% per il tumore gastrico e tiroideo, 1% per tumori del SNC

HNPCC (CARCINOMA FAMIGLIARE DEL COLON NON POLIPOSICO)

GENI MLH1 - MSH2 - MSH6 - EREDITARIETA' AUTOSOMICA DOMINANTE

CONSULENZA GENETICA, ANALISI GENETICA (AC)

CRITERI DI AMSTERDAM II RIVISTI

Almeno 3 collaterali affetti da neoplasie (esclusa poliposi adenomatosa)	ca Colo-rettali (sincroni e metacroni)	* QUALSIASI ETA' (prima era <= 50 anni) * 1 parente di 1° grado di altri 2 * almeno 2 generazioni interessate
	ca endometrio	
	ca ovaio	
	ca gastrico	
	ca vie biliari	
	tumore intestino tenue tumore pelvi renale-uretere glioblastoma adenoma ghiandola sebacee e cheratoacantoma	

Il rischio long-life di sviluppare un tumore è del:

85% per il colon-retto, 43-60% per l'endometrio, 9-12% per l'ovaio, 13-19% per lo stomaco, 4-10% per pelvi renale e uretere, 2-18% per le vie biliari, 1-4% per l'intestino tenue, 1% per i tumori del SNC

HNPCC (CARCINOMA FAMILIARE DEL COLON NON POLIPOSICO)		
GENI MLH1 - MSH2 - MSH6 - EREDITARIETA' AUTOSOMICA DOMINANTE		
ANALISI DI INSTABILITA' MICROSATELLITI + IMMUNOISTOCHEMICA SU TESSUTO TUMORALE (BC)		
CRITERI DI BETHESDA REVISIONATI (JNCI 2004)		
	2 tumori HNPCC- correlati	ca endometrio ca ovaio ca gastrico (ca pancreas) tumori dell'intestino tenue tumori delle vie biliari tumori uroteliali della pelvi e dell'uretere glioblastoma (sindr. di Turcot) adenoma ghiandole sebacee e cheratoacantoma (sindr. di Muir)
SENZA STORIA FAMILIARE	ca colon-retto ca endometrio ca ovaio ca gastrico ca vie biliari tumore intestino tenue tumore pelvi renale-uretere glioblastoma adenoma ghiandole sebacee e cheratoacantoma (adenoma colon-retto)	uno dei 2 di età < 50 anni età < 40 anni
FAMIGLIE CON 2 PARENTI DI 1° GRADO CON		

APPROCCI TERAPEUTICI

**Le terapia è correlata allo stadio.
In caso di ricorrenza della malattia si può modificare**

- Chirurgia laparoscopica
- Suturatrice circolare
- Resezione ultrabassa del retto

- Terapie neoadiuvanti nei tumori rettali (radioterapia, radiochemioterapia)
- Terapie adiuvanti di nuova generazione
 - * Nuove associazioni
 - * Farmaci biologici

- Ruolo dei clinical trials

Table 1. Glossary of Treatments for Colorectal Cancer.*	Le terapie usuali
FDA-approved drugs	
Fluorouracil	Blocco DNA per inibizione Timilidato sintetasi (+ac.folinico)
Capecitabine (Xeloda)	Profarmaco del 5-FU somministrabile per via orale
Irinotecan (Camptosar)	Stabilizza rotture del DNA da Topoisomerasi >apoptosi cellula
Oxaliplatin (Eloxatin)	Forma addotti voluminosi con DNA >apoptosi cellula
Cetuximab (Erbixux)	Inibitore EGFR Epidermal Growth Factor Receptor
Bevacizumab (Avastin)	Inibitore VEGF Vascular Endothelial Growth Factor
FDA-approved combination regimens	
IFL: Irinotecan, bolus fluorouracil, and leucovorin — first-line therapy e gli schemi
FOLFIRI: Irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin — first-line therapy [†]	
FOLFOX: Oxaliplatin, infusional fluorouracil, and leucovorin — first- and second-line therapy	
Intravenous fluorouracil and bevacizumab — first-line therapy	
Cetuximab and irinotecan — therapy for EGFR-positive; [‡] irinotecan-refractory disease	

PROBLEMI DI REGISTRAZIONE

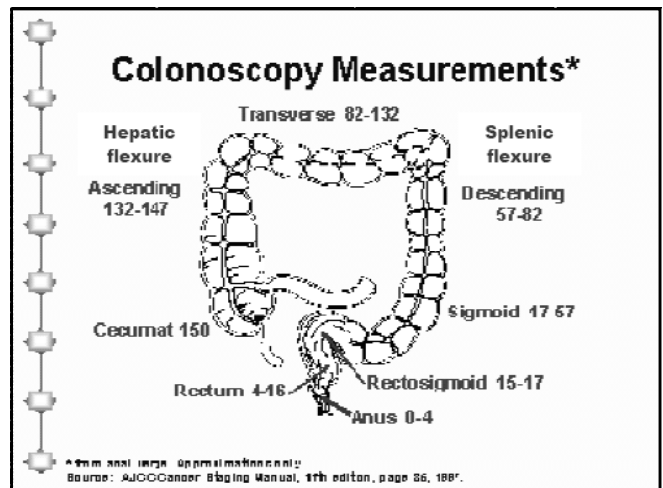
**Sede esatta (sigma, giunzione, retto)
Tumori sincroni e metacroni
Morfologia
Stadiazione**

SEDE ESATTA

- A volte c'è difficoltà a valutare la sede esatta del tumore, in base alla descrizione dell'endoscopista, del chirurgo e del patologo. Questo avviene in particolare se non c'è come repere una struttura anatomica patognomonica, e si utilizza come indicatore la distanza dalla rima anale.

Ci sono poi situazioni cliniche (dolico-sigma, dolico-colon) che comportano difficoltà di giudizio all'endoscopista.

- L'endoscopista deve introdurre gas, per cui si sovrastimende l'organo e può sovrastimare la distanza
- Il patologo vede un pezzo operatorio che si è contratto, per cui può sottostimare la distanza
- La descrizione del chirurgo, che si rapporta anche ad alcune strutture anatomiche di riferimento, è tendenzialmente più esatta.



SEDE ESATTA - 2

- **Sede e regole IARC sui tumori multipli**

Spesso c'è difficoltà a capire se la sede è il sigma (colon), giunzione retto-sigmoidea o retto (che dal punto di vista IARC costituiscono un'unica sede, diversa però dal colon).

Ci si può regolare anche sulla base della procedura chirurgica descritta (non è così attendibile invece il codice ICD9cm di procedura)

- **Sede, diffusione e terapia**

La cosa essenziale è invece capire se il tumore è insorto sopra o sotto la riflessione peritoneale (passaggio tra retto alto e retto medio). Cambiano infatti la modalità di diffusione metastatica e l'approccio terapeutico.

SEDE ESATTA - 3

- **SOPRA:**

- deflusso venoso verso il sistema portale (mts. epatiche)
- deflusso linfatico verso linfonodi all'origine dell'arteria mesenterica inferiore
- chirurgia transperitoneale (la sierosa crea un vincolo alla diffusione)

- **SOTTO:**

- deflusso venoso verso il sistema ipogastrica-cava (mts non epatiche)
- deflusso linfatico in prevalenza verso linfonodi ipogastrici ed otturatori (sotto la linea pettinata verso linf. Inguinali)
- la crescita del tumore nei tessuti molli circostanti, molto vascolarizzati ed innervati, crea problemi di radicalità. Spesso è indicata una terapia neoadiuvante (radio o radio+chemio preoperatoria) per ridurre la massa

TUMORI MULTIPLI DEL COLON RETTO

- Trattandosi di un organo di notevole lunghezza, non è infrequente che la stessa condizione patogenetica dia origine a più localizzazioni, che possono presentarsi:

- nello stesso tempo o in tempi diversi
- e
- nella stessa sottosede o in sedi diverse
- e
- allo stesso stadio o in stadi diversi

TUMORI MULTIPLI DEL COLON RETTO - 1

- **TIMING**

I tumori possono essere SINCRONI o METACRONI.

- E' necessario sempre escludere che si tratti di una recidiva (es: sull'anastomosi, su sede di precedente polipectomia) o di una localizzazione secondaria (infiltrazione della parete dall'esterno)
- Se la distanza nel tempo è breve, è necessario capire se il secondo tumore non è stato visto perché:
 - era in una sede che non era stata esplorata dal punto di vista endoscopico e chirurgico (es: tumore del cieco con precedente tumore del sigma visto senza coloscopia totale)
 - il primo intervento è stato effettuato in urgenza

* Se l'intervallo è meno di 6 mesi (criterio per considerare sincroni) due distinti tumori della stessa sede e con stessa morfologia, la registrazione va condotta come unico tumore annotando le due localizzazioni.

TUMORI MULTIPLI DEL COLON RETTO - 1

- **SEDE E SOTTOSEDE**

- poiché il colon-retto è sede di screening, è opportuna la registrazione di tutti i nuovi tumori, anche se pertinenti alla stessa sede (sempre che non siano recidive o sincroni della stessa sede), ed anche se non invasivi.
- Entrano in incidenza solo i tumori invasivi:
 - il primo tumore del colon (C18) e il primo tumore del retto o della giunzione retto-sigmoidea (C19-C20) o dell'ano (C21) in quanto SEDI DISTINTE PER IARC - Tabella 1a e 1b pag. 44-45 del Manuale
 - i tumori sincroni e metacroni, anche della stessa sede, che abbiano morfologia diversa (appartenenza a GRUPPI DIVERSI secondo la IARC - Tabella 2b pag. 46 del Manuale)

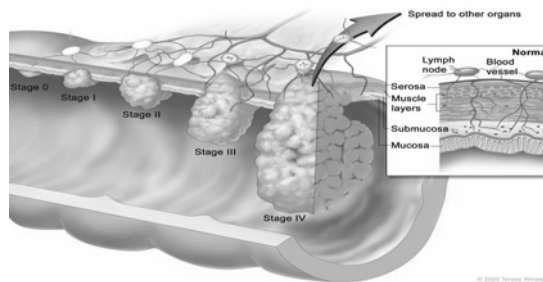
TUMORI MULTIPLI DEL COLON RETTO - 2

- Se due tumori della stessa sottosede del colon sono sincroni si utilizza il codice di sede della sede con stadio più avanzato (es: cieco T2 e flessura splenica T3 → flessura splenica, cui andrà riferita la stadiazione)
- Se due tumori del retto e della giunzione retto-sigmoidea sono sincroni, si usa il codice C20.9
- Se abbiamo un solo tumore del colon di sede mal definita, si utilizzerà il codice di sede più distale e non il codice C18.8 (es: tumore del discendente-sigma → SIGMA).
E' meglio evitare la genericità di sede.

MORFOLOGIA

- Abbiamo definito che tumori con morfologie di gruppi diversi secondo IARC sono tumori indipendenti che entrano in incidenza (es: adenocarcinoma vs carcinoma adenosquamoso vs carcinoma a piccole cellule vs GIST maligno)
- In letteratura il 90% dei tumori colorettali è Adenocarcinoma NAS)
- Nell'ambito dei tumori dello stesso gruppo "Adenocarcinoma" è importante considerare gli aspetti morfologici che hanno valenza prognostica:
 - l'adenocarcinoma mucinoso è tale se la componente mucoide costituisce più del 50 % del tumore
 - l'adenocarcinoma a cellule ad anello con castone è tale se questa componente costituisce più del 50 % del tumore
- In presenza di un'esplicitazione di tale percentuale è più corretto applicare il codice specifico
- Il carcinoma adenosquamoso è tale se le due componenti sono evidenti. Se abbiamo una focale differenziazione squamosa è più corretto definire il tumore come Adenocarcinoma NAS

STADIAZIONE pT - Tumori non GIST



Stadiazione pN e pM

- NX – Linfonodi regionali non valutabili.**
 - N0 – Linfonodi regionali negativi.**
Il dato è valido se sono stati controllati almeno 12 linfonodi. In caso contrario è ammissibile solo in caso di resezione palliativa o se c'è stata radioterapia neoadiuvante.
Cellule tumorali isolate o in gruppi inferiori a 0,2 mm sono da considerarsi sempre come N0. Se rilevate con immunostochimica sono definite N0(i+), se con analisi molecolare 0(mol+)
 - N1 – Metastasi in 1-3 linfonodi regionali**
Le micrometastasi (dimensioni tra 0,2 e 2 mm) possono essere annotate come N1(mi)
 - N2 – Metastasi in 4 o + linfonodi regionali**
- NB Un nodulo isolato senza evidenza di tessuto linfatico è da considerare tra gli N se a forma e margini netti di un linfonodo, altrimenti è considerato diffusione neoplastica discontinua (pT3)*
- MX – Metastasi a distanza non valutabili.**
 - M0 – Assenza di metastasi a distanza**
 - M1 – Presenza di metastasi a distanza**

Stadiazione pN e pM -2

- Con il TNM 2009 si identificano
- Al posto di N1:
 - N1a - Metastasi in un linfonodo regionale
 - N1b - Metastasi in 2-3 linfonodi regionali
 - N1c - Nodulo satellite nella sottosierosa o nei tessuti pericolici-perirettali, senza evidenza di linfonodi metastatici
Solo in caso di tumori T1-T2; se il tumore è T3 il nodulo può rappresentare una diffusione discontinua o intravenosa del tumore primitivo, a meno che il patologo lo consideri esplicitamente come linfonodo
 - Al posto di N2:
 - N2a Metastasi in 4-6 linfonodi regionali
 - N2b Metastasi in 7 o + linfonodi regionali
 - Al posto di M1:
 - M1a metastasi in un solo organo
 - M1b metastasi in più organi o metastasi peritoneali

Con il TNM 2009 si possono stadiare i GIST (serve anche l'indice mitotico)

Stadiazione TNM - UICC: CAMBIAMENTI NEL 2009

T	N	M	STADIAZIONE UICC-TNM	STADIAZIONE Dukes modificata
Tis	N0	M0	0	A
T1-2	N0	M0	I	A
T3	N0	M0	IIA	B1
T4	N0	M0	IIB	B2
T1-2	N1	M0	IIIA	C1
T3-4	N1	M0	IIIB	C1
Ogni T	N2	M0	IIIC	C2
Ogni T	Ogni N	M1	IV	D

T	N	M	Stadio UICC-TNM
Tis	N0	M0	0
T1-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-2	N1	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIB
T2	N2a, N2b	M0	IIIB
T3	N2a	M0	IIIB
T3-4a	N1	M0	IIIB
T3	N2b	M0	IIIC
T4a	N2a, N2b	M0	IIIC
T4b	Ogni N	M0	IIIC
Ogni T	Ogni N	M1a	IVA
Ogni T	Ogni N	M1b	IVB

Carcinomi dell'appendice

- I carcinomi dell'appendice sono stati separati da quelli del grosso intestino.
- Vengono distinte la **forma mucinosa** (in cui il **grading** assume particolare importanza) **dalla non mucinosa**.
- La categoria T4 è stata divisa in T4a-b come nel colon
- La categoria M è stata divisa in M1a (pseudomixoma del peritoneo) dalla M1b (metastasi non peritoneali).
- Queste neoplasie, diversamente a quanto ora stabilito per il colon, conservano la classificazione N e conseguentemente anche i criteri di stadio III, rispetto alla VI edizione.
- Novità anche per i **carcinoidi dell'appendice**, precedentemente non classificati dal sistema TNM, che sono stati separati sia dai carcinomi appendicolari, che dagli altri tumori neuroendocrini gastrointestinali.

T1	Sottomucosa
T2	Muscolare propria
T3	Sott sierosa o mesoappendice
T4 a	Perforazione peritoneo viscerale, tumore peritoneale mucinoso nel quadrante inferiore destro
T4 B	Altri organi o strutture
N1	≤ 3 linfonodi regionali
N2	> 3 linfonodi regionali
M1 a	Metastasi intraperitoneale oltre il quadrante inferiore destro
M1 b	Metastasi extraperitoneale

STADIO 0	T is	N0	M0	
STADIO I	T1, T2	N0	M0	
STADIO II A	T3	N0	M0	
STADIO II B	T4a	N0	M0	
STADIO II C	T4 b	N0	M0	
STADIO III A	T1, T2	N1	M0	
STADIO III B	T3, T4	N1	M0	
STADIO III C	Qualsiasi T	N2	M0	
STADIO IV A	Qualsiasi T	N0	M1a	G1
STADIO IV B	Qualsiasi T	N0	M1a	G2, G3
	Qualsiasi T	N1, N2	M1a	Qualsiasi G
STADIO IV C	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1 b	Qualsiasi G

Carcinoidi e tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale

- Nel 2000 questi tumori sono stati classificati in un unico capitolo dalla WHO sulla base delle loro analogie, con criteri basati su dimensione, attività proliferativa, localizzazione, differenziazione e produzione di ormoni.
- La classificazione si applica ai carcinoidi e ai tumori neuroendocrini **ben differenziati** del tratto gastrointestinale
- I carcinomi neuroendocrini di alto grado dell'apparato gastrointestinale sono esclusi e vanno classificati come i carcinomi delle rispettive sedi

Appendice		Colon	
T1	≤ 2 cm	T1	Lamina propria/sottomucosa e ≤ 2 cm T1 a ≤ 1 cm T1 b 1-2 cm
T2	> 2-4 cm; cieco	T2	Muscolare propria o >2 cm
T3	< 4 cm; ileo	T3	Sott sierosa o tessuto pericolicoretale
T4	Perfora il peritoneo o altri organi o strutture	T4	Perfora la sierosa o altre strutture

Appendice			Altre sedi digerente		
Stadio I	T1	N0	Stadio I	T1	N0
Stadio II	T2, T3	N0	Stadio II A II B	T2 T3	N0 N0
Stadio III	T4 QUALSIASI T	N0 N1	Stadio III A III B	T4 QUALSIASI T	N0 N1
Stadio IV	QUALSIASI T	QUALSIASI N M1	Stadio IV	QUALSIASI T	QUALSIASI N M1

- QUALI INFORMAZIONI AGGIUNTIVE ?**
- **DIAGNOSI:** stato rispetto allo screening e tipo di screening; tipo di endoscopia effettuata
 - **DESCRIZIONE TUMORE:** localizzazione e dimensioni del tumore, infiltrazione, multifocalità, adeguatezza dei margini
 - **LINFONODI:** n. di linfonodi controllati e n. di linfonodi positivi,
 - **STADIAZIONE:** Tipo ed esami effettuati per essa (ECT/TAC addome; RX/TAC polmone). Specificare se il tipo di TNM
 - **MORFOLOGIA:** entità della componente mucinosa, invasione vascolare, presenza di infiltrato linfocitario; indice mitotico (GIST); eventuali indicatori specifici (microsatelliti, EGFR, Ki67)
 - **TERAPIA CHIRURGICA:** intervento effettuato e condizioni operative (urgenza per) + eventuale stomia cutanea (temporanea/permanente)
 - **ALTRA TERAPIA:** terapia neoadiuvante e/o adiuvante in dettaglio

MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA
quali sono i determinanti utili da registrare

Grading
Embolizzazione neoplastica linfatica o venosa
Budding tumorale (Budding= infiltrazione di cellule e gruppi di cellule che si distaccano da strutture ghiandolari e dissociano lo stroma) nel retto
Stato del margine di resezione endoscopica ed operatorio
infiltrazione fino a 1-2 mm da margine- Margine radiale, prossimale e distale
Microstadiazione (adenomi cancerizzati):
% adenoma/carcinoma
livello infiltrazione peduncolo (Haggitt, descrittivo)
livello invasione sottomucosa nei sessili (sm1, 2, 3)
misura microscopica massima ampiezza (>4000 micron) e profondità (>2000 micron) di infiltrazione nella sottomucosa
Tipo di crescita (infiltrativa, espansiva)
Infiltrato linfocitario peri o intratumorale
Infiltrazione perineurale

MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA
Marcatori molecolari

Instabilità microsatelliti se >30% loci analizzati MSI-H, se < 30% MSI-L se assente MSS Utilità: genetica; miglior prognosi per < mutazioni K-RAS e p53; resistenza a trattamento con 5-FU (evidenze preliminari)

Delezione o perdita di eterozigosi del Cromosoma 18q (18q-LOH /DCC), che contiene oncosoppressori (50-60% casi sporadici). Indicatore prognostico sfavorevole

Mutazioni gene BRAF (10% casi, più frequente in MSI, ma non associato HNPCC) Utilità: genetica (se positiva non approfondimenti su proteine/geni MMR) (

Mutazioni p53 (60% casi sporadici). Indicatore prognostico sfavorevole, per resistenza a CT e RT nei carcinomi rettili (evidenze preliminari)

Geni attivati nella risposta p53-mediata a danno genotossico:
p21 inibitore di chinasi attivato da p53
Bcl-2 (over espressione favorisce apoptosi). Indicatore prognostico favorevole
BAX - Bcl-2 associated X protein effettore proapoptosico di p53, appartenente alla famiglia Bcl-2; stesso comportamento

MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA
Markers e altri marcatori

CEA non diagnostico, marcatore pre e post-operatorio usato per il monitoraggio delle recidive durante il follow-up. Usi clinici, non epidemiologici

Ca19.9 idem

Ki-67 (Mib-1) indicatore della frazione proliferativa

Ploidia DNA (DNA index = rapporto tra il contenuto modale di DNA in fase G1 della sottopopolazione cellulare aneuploide e quello della sottopopolazione diploide. Un DNA index = 1 corrisponde alla diploidia)

Regolatori dell'attività tirosin-chinasi
Erb-B2 (Her2-neu o CD340 o p185) e **EGFR** (recettore attivato dal legame con molecole tra cui spesso Her2-neu). Valori elevati predicono buona risposta al cetuximab. I casi EGFR debolmente positivi vanno confermati con tecnica FISH (amplificazione genica mediante Fluorescent in situ hybridization)

gene KRAS Mutazioni sono associate a resistenza a cetuximab

Timidilato sintetasi (TS) (over espressione). Indicatore prognostico sfavorevole, minore risposta a 5-FU (evidenze preliminari)

TEST 1 - 3 casi senza terapia

- | | | |
|---|---|---|
| - Paziente anziano | - Paziente anziano | - Paziente anziano |
| - Non biopsia endoscopica | - Non biopsia endoscopica | - Non biopsia endoscopica |
| -TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Non altre lesioni | -TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Localizzazioni epatiche | -TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Localizzazioni epatiche |
| | | -Biopsia epatica: -Adenoca di verosimile origine intestinale |

TEST 1-3 casi senza terapia

- | | | |
|---|---|---|
| - Paziente anziano | - Paziente anziano | - Paziente anziano |
| - Non biopsia endoscopica | - Non biopsia endoscopica | - Non biopsia endoscopica |
| -TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Non altre lesioni | -TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Localizzazioni epatiche | -TAC addome: ispessimento parietale del retto sospetto per k. Localizzazioni epatiche |
| NSE (non registrare) | NSE per retto, Caso incidente: Sede ignota M-8000.3 | -Adenoca di verosimile origine intestinale |
| | >vedere ISTAT | Caso incidente: Retto TxNxM1 M-8140.3 |

TEST 2 - invasivo o non invasivo?

- | | |
|---|---|
| Paziente in screening:
Al sigma polipo di 1 cm
Adenoca G2 Asse non infiltrato | Paziente in screening:
Al sigma polipo di 1 cm
Adenoca G2 Asse non valutabile |
| Resezione di completamento negativa.
1 Linfonodo positivo/10 | Resezione di completamento negativa.
Nessun Linfonodo +/-10 |

TEST 2 - invasivo o non invasivo?

- | | |
|---|---|
| Paziente in screening:
Al sigma polipo di 1 cm
Adenoca G2 Asse non infiltrato | Paziente in screening:
Al sigma polipo di 1 cm
Adenoca G2 Asse non valutabile |
| Resezione di completamento negativa.
1 Linfonodo positivo/10 | Resezione di completamento negativa.
Nessun Linfonodo +/-10 |
| Caso incidente
T1N1Mx | Caso non incidente
Registrazione iniziale M-8140/1
Registrazione CONSERVATIVA
M-8140.2
DA SEGUIRE |

TEST 3 - sede esatta

Maschio anni 72 – nel 1999 Adenoca in adenoma villosa del retto

Ultima ansa ileale + cieco + colon ascendente per una lunghezza complessiva di 36 cm. circa. A 15 cm. circa dalla linea di resezione distale è presente una piccola formazione ombelicata al centro di 1,5 cm. di diametro circa che al taglio appare interessare la parete per 2/3 del suo spessore. A 10 cm. circa dalla linea di resezione distale è presente una seconda area rilevata di consistenza dura di 1 cm. circa di diametro, che al taglio pare interessare i 2/3 dello spessore della parete. 14 linfonodi prelevati.

- Adenocarcinoma G 2 P 1, con iniziale, focale, interessamento della muscolare propria nei primi fasci alla fine della sottomucosa (neoplasia a 15 cm).
- Adenocarcinoma G 2 P 2 (neoplasia a 10 cm).
- Ulcerazione di entrambe le neoplasie.
- 14 linfonodi con istiocitosi dei seni.

TEST 3 - sede esatta

Maschio anni 72 – nel 1999 Adenoca in adenoma villosa del retto

Ultima ansa ileale + cieco + colon ascendente per una lunghezza complessiva di 36 cm. circa. A 15 cm. circa dalla linea di resezione distale è presente una piccola formazione ombelicata al centro di 1,5 cm. di diametro circa che al taglio appare interessare la parete per 2/3 del suo spessore. A 10 cm. circa dalla linea di resezione distale è presente una seconda area rilevata di consistenza dura di 1 cm. circa di diametro, che al taglio pare interessare i 2/3 dello spessore della parete. 14 linfonodi prelevati.

- Adenocarcinoma G 2 P 1, con iniziale, focale, interessamento della muscolare propria nei primi fasci alla fine della sottomucosa (neoplasia a 15 cm).
 - Adenocarcinoma G 2 P 2 (neoplasia a 10 cm). ←
 - Ulcerazione di entrambe le neoplasie.
 - 14 linfonodi con istiocitosi dei seni.
- pT2N0(14)cM0 sede incerta tra Cieco e Ascendente, decidere, ma non usare 153.8

TEST 4 - morfologie e sede

Donna nata nel 1920.

A marzo 1998, resezione segmentaria del trasverso. Neopl. di 12 cm
Adenocarcinoma scarsamente differenziato con diffuse aree necrotiche che infiltra la parete del viscere a tutto spessore e giunge in prossimità della tonaca sierosa, senza infiltrarla. Dal tessuto adiposo periviscerale si isolano n. 8 linfonodi, indenni da infiltrazione neoplastica.

A novembre 1998 resezione massa ileo-pelvica. Colon con vasta area di ulcerazione ed ispessimento interessante la parete a tutto spessore fino ad estrinsecarsi a livello peri-colico in una massa di aspetto a "carne di pesce" del diametro di 7,5 cm.

Carcinoide maligno ulcerato. Struttura della neoplasia con aree a tipo adenocarcinoma G 3 e aree di tipo trabecolare con cellule monomorfe.

- Positività degli elementi neoplastici sia per il pool delle citocheratine e per NSE con maggiore positività per le prime. Negatività per LC e cromogranina. 7 linfonodi negativi

TEST 4 - morfologie e sede

Donna nata nel 1920.

A marzo 1998, resezione segmentaria del trasverso. Neopl. di 12 cm
Adenocarcinoma scarsamente differenziato con diffuse aree necrotiche che infiltra la parete del viscere a tutto spessore e giunge in prossimità della tonaca sierosa, senza infiltrarla. Dal tessuto adiposo periviscerale si isolano n. 8 linfonodi, indenni da infiltrazione neoplastica.
M-8140.3 (gruppo 3 IARC 2004)

A novembre 1998 resezione massa ileo-pelvica. Colon con vasta area di ulcerazione ed ispessimento interessante la parete a tutto spessore fino ad estrinsecarsi a livello peri-colico in una massa di aspetto a "carne di pesce" del diametro di 7,5 cm. Carcinoide maligno ulcerato. Struttura della neoplasia con aree a tipo adenocarcinoma G 3 e aree di tipo trabecolare con cellule monomorfe. - Positività degli elementi neoplastici sia per il pool delle citocheratine e per NSE con maggiore positività per le prime. Negatività per LC e cromogranina. 7 linfonodi negativi
M-8240.3 (gruppo 4)

Sono 2 tumori metacroni, appartenenti a 2 gruppi istologici differenti, e quindi ambedue incidenti

Tarquinia, 26 novembre 2010
 CORSO DI BASE AIRTUM

**I TUMORI EMOLINFOPOIETICI –
 GENERALITA'**

A cura di Adriano Giacomini
 RT Piemonte, Provincia di Biella (CPO)

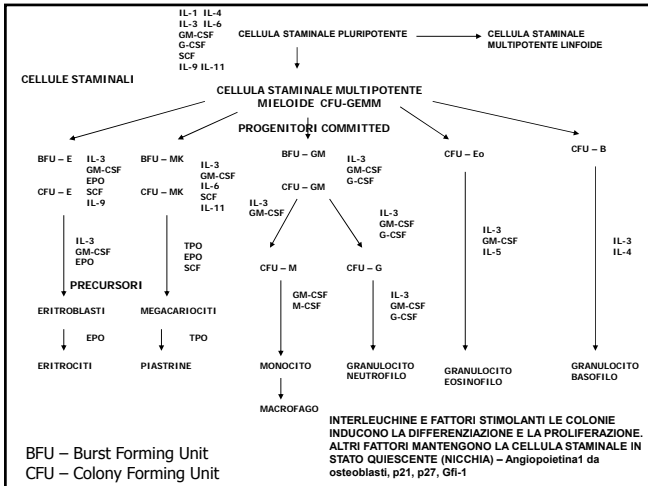


**RISCHIO CUMULATIVO
 OGNI QUANTE PERSONE UNA È DESTINATA AD AMMALARSI O MORIRE DI CANCRO?**

	UOMINI		DONNE	
	INCIDENZA	MORTALITÀ	INCIDENZA	MORTALITÀ
Totale (escluso epitelomi della cute)	2	3	2	6
Linfoma di Hodgkin	308	1235	355	2062
Linfoma non Hodgkin	44	106	62	152
Mieloma	108	181	150	239
Leucemie	64	90	103	150

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

**Maturazione
 Localizzazione dei linfociti B e T**

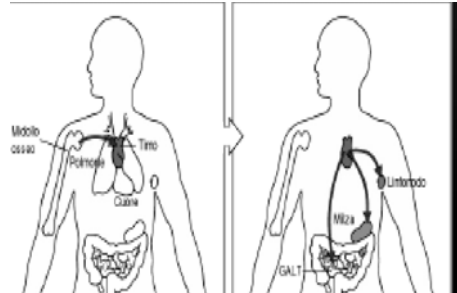


SISTEMA IMMUNITARIO

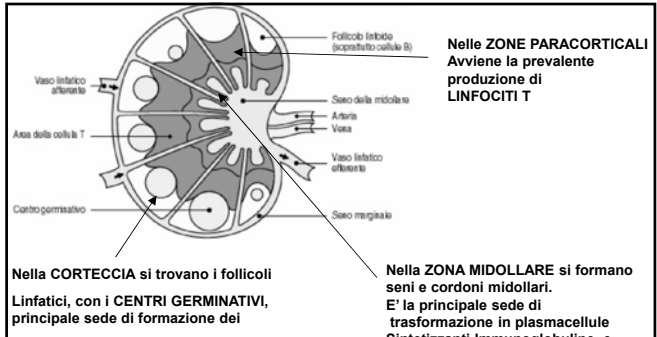
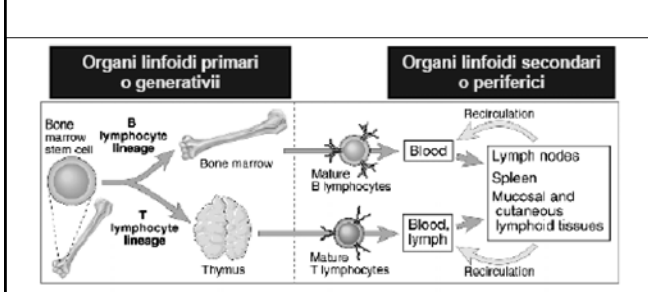
ORGANI PRIMARI : MIDOLLO E TIMO

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)

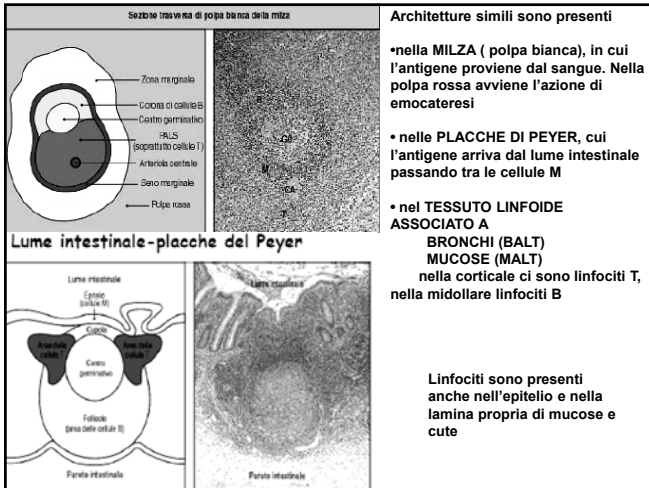


ITER DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI



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)



CLASSIFICAZIONE STORICA DEI LINFOMI

- **criteri puramente morfologici**

Rappaport (1966) - distingue i linfomi maligni in linfocitico ed istiocitico, suddivisi in due sottogruppi a seconda del grado di differenziazione. Un terzo gruppo è dei linfomi indifferenziati, che deriverebbero dalle cellule staminali. I linfomi possono presentarsi in forma nodulare, con prognosi migliore, o diffusa

Working Formulation (1982) "formulazione di equivalenti" derivanti dal confronto dei sei sistemi di classificazione più noti (Dorfman, British National Lymphoma Investigation Classification, Kiel, Lukes e Collins, WHO, Rappaport). Vi sono dieci tipi istologici principali. Per ognuno sono definiti tre gruppi in base alla prognosi + un gruppo definito miscelaneo. Grado di differenziazione dato dalla prognosi

- **stato di differenziazione linfocitaria**

Kiel (1974, aggiornata nel 1988) - distingue anche linee cellulari B e T. Ogni stadio maturativo può dare origine ad un linfoma (es: centroblastico / centroblastico-centrocitico / centrocitico) Grado di differenziazione dato dalle dimensioni cellulari

Lukes e Collins.

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; (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.

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

REAL classification (1994)

Termini simili a quelli della Kiel, ma con definizioni 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 linfoidi o da cellule linfatiche periferiche.

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

Classificazione WHO (2001)

Si basa sugli stessi criteri e la sezione sulle malattie linfoproliferative è ampiamente simile.

Molte categorie principali, come il linfoma diffuso B a grandi cellule, sono 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.

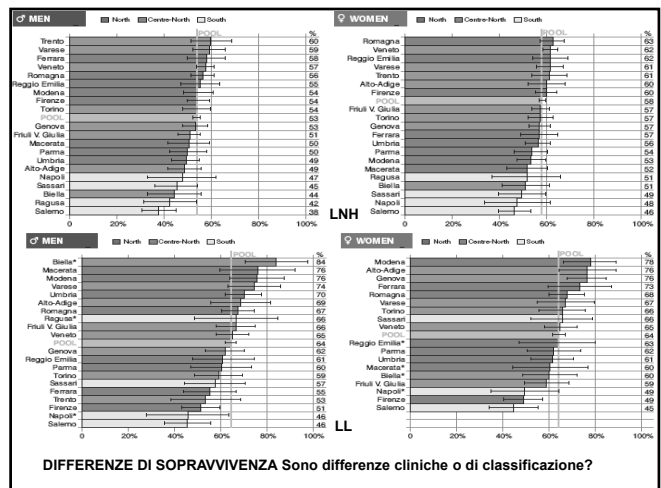
Nella REAL/WHO non sono indicati gradi di malignità: i soli criteri istologici non sono reali indicatori prognostici. Il grading serve solo per indicare il tipo cellulare.

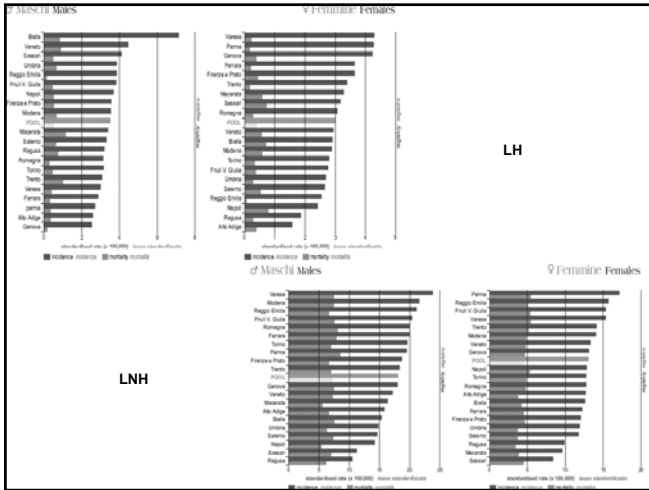
Anche il passaggio da ICD-O-2 a ICD-O-3 indica questa evoluzione

LINFOMI

Nella 2.a ed. la ripartizione era	Nella 3.a ed. la ripartizione
M-959 NAS o DIFFUSO	M-959 NAS o DIFFUSO
M-965-966 MALATTIA DI HODGKIN	M-965-966 LINFOMA DI HODGKIN
M-967-968 LINFOMA TIPO SPECIFICO, DIFFUSO O NAS	M-967-969 LNH A CELLULE B MATURE
M-969 FOLLICOLARE O NODULARE	M-970-971 LNH A CELLULE T E NK MATURE
M-970 CUTANEI SPECIFICI E A CELL. T PERIFERICHE	M-972 LNH LINFOBLASTICO A CELLULE "PRECURSOR"
M-971 ALTRI LNH SPECIFICI	(Il criterio morfologico non è dirimente)

(prevalente criterio morfologico)



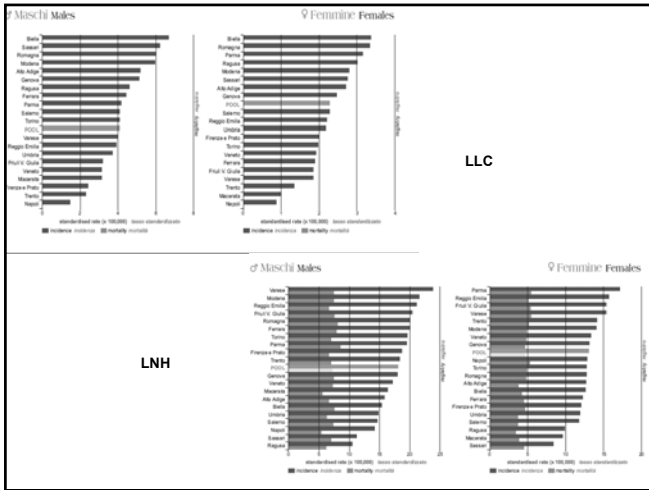


HODGKIN

I	15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL
	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	
♂ MEN (n)	1148	1000	1400	1148	1148	1148	1148	1148	1148	1148	1148
1 year	80	80	82	81	80	79	81	80	80	80	80
3 years	68	68	68	67	67	66	67	66	66	66	66
5 years	60	60	60	59	59	58	59	58	58	58	58
95% CI	(55-65)	(55-65)	(55-65)	(55-65)	(55-65)	(55-65)	(55-65)	(55-65)	(55-65)	(55-65)	(55-65)

LNH

I	15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL
	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	
♂ MEN (n)	1148	1000	1400	1148	1148	1148	1148	1148	1148	1148	1148
1 year	80	80	86	86	81	82	72	75	56	61	73
3 years	70	71	74	75	67	69	55	61	34	45	58
5 years	60	60	60	60	53	53	23	29	20	20	50
95% CI	(65-71)	(65-71)	(65-71)	(65-71)	(65-71)	(65-71)	(65-71)	(65-71)	(65-71)	(65-71)	(65-71)



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

Per la rilevanza clinica dei linfomi extranodali, è necessario porre attenzione ai casi in cui è documentato il coinvolgimento di sedi extranodali.

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

PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

EVENTI A DISTANZA DI TEMPO:
VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE: **RIPRESA DI MALATTIA 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

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

SIGNIFICATO CLINICO DELLE DIVERSE CELLULARITA'

<p>LINFOMI T (10-15%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Adolescenti e giovani adulti ◆ Frequente interessamento mediastinico e cutaneo ◆ Precoce disseminazione ◆ Recidiva con quadro leucemico 	<p>LINFOMI B (85-90%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ 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 VI SIANO DISTORSIONI NEL

- CONFRONTO TRA REGISTRI
- CONFRONTO TRA PERIODI

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

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

7.	Linfomi	M-959-M-972*
8.	Leucemie	M-980-M-994, M-995, M-996, M-998
11.	Altri tipi specificati di tumore M-973-M-975, M-976
(12.)	Tipi non specificati di tumore	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)

TUMORI DEL TESSUTO LINFATICO ED EMOPOIETICO		
8.	Mieloidi	9840, 9861-9931, 9945-9946, 9950, 9961-9964, 9980-9987
9.	Neoplasie a cellule B	9670-9699, 9728, 9731-9734, 9761-9767, 9769, 9823-9826, 9833, 9836, 9940
10.	Neoplasie a cellule T e NK	9700-9719, 9729, 9768, 9827-9831, 9834, 9837, 9948
11.	Linfoma di Hodgkin	9650-9677
12.	Tumori dei mastociti	9740-9742
13.	Tumori degli istiociti e delle cellule associate al tessuto linfatico	9750-9758
(14.)	Tipi non specificati	9590-9591, 9696, 9727, 9760, 9800-9801, 9805, 9820, 9832, 9835, 9860, 9960, 9970, 9975, 9989
(17.)	TIPi NON SPECIFICATI DI TUMORE	8000-8005

INNOVAZIONI SIGNIFICATIVE NELL'ICD-O 3.A EDIZIONE

Inoltre vi sono raccordi tra categorie di linfoma

<p>Linfoma maligno misto a cellule piccole e grandi diffuso (M-9675/3)</p> <p style="text-align: center;">con tumori immunoproliferativi</p> <p>Linfoma maligno linfoplasmocitico (M-9761/3)</p> <p style="text-align: center;">con leucemie</p> <p>LNH a piccoli linfociti B NAS (M-9670/3) Linfoma di Burkitt, NAS (M-9687/3) LNH linfoblastico a cell.Precursor NAS (M-9727/3) LNH linfoblastico a cell.B Precursor (M-9727/3) LNH linfoblastico a cell.T Precursor (M-9727/3)</p>	<p>Linfoma follicolare (M-9690/3)</p> <p style="text-align: center;">Macroglobulinemia di Waldenstrom (M-9675/3)</p> <p>LLC a cell. B (M-9823/3) Leucemia a cell. di Burkitt (M-9826/3) Leuc. linfoblastica a cell.Precursor NAS (M-9835/3) Leuc. linfoblastica a cell.B Precursor (M-9836/3) Leuc. linfoblastica a cell.T Precursor (M-9837/3)</p>
---	---

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	
5	Cellule T
6	Cellule B Pre-B Precursori B
7	Cellule null Non T-non B
8	Cellule NK Cellule Natural Killer
9	Tipo non determinabile, non definito o non applicabile

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
- immunoistochimica 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

Tabella 4. RegISTRAZIONI multiple nei tumori del sistema emolinfopoietico

Prima diagnosi	Seconda diagnosi	Raccomandazioni per la registrazione	Raccomandazione per l'incidenza come tumore multiplo
linfoma nodale	linfoma extranodale	2 registrazioni, tranne nel caso di localizzazione midollare di linfoma nodale	tumori multipli solo se le linee cellulari sono diverse (B vs T vs NK vs Null)
LNH a basso grado	LNH ad alto grado	2 registrazioni	tumori multipli solo se le linee cellulari sono diverse (B vs T vs NK vs Null)
LNH ad alto grado	fase leucemica acuta linfoblastica	1 registrazione, se tratta di evoluzione	non tumore multiplo
leucemia linfatica cronica	LNH ad alto grado (sindrome di Richter)	2 registrazioni	tumori multipli solo se le linee cellulari sono diverse (B vs T vs NK vs Null)
leucemia linfatica cronica	linfoma di Hodgkin	2 registrazioni (segala IARC)	tumori multipli
LNH	linfoma di Hodgkin	2 registrazioni (segala IARC)	tumori multipli
linfoma di Hodgkin	LNH	2 registrazioni (segala IARC)	tumori multipli
linfoma di Hodgkin	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni (segala IARC)	tumori multipli
linfoma di Hodgkin	sindrome mielodisplastica	2 registrazioni (segala IARC)	tumori multipli
leucemia linfatica	sindrome mielodisplastica	2 registrazioni se la sindrome mielodisplastica non è considerata secondaria allo mielatoide di base	tumori multipli
MDS	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che l'LNH sia sicuramente Ig (linfoma linfoplasmocitoidale), in tal caso si registra solo l'LNH	entra in incidenza solo il LNH /3
mieloma monoclonale di Waldenström	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che l'LNH sia sicuramente IgM (linfoma linfoplasmocitoidale)	tumori multipli, a meno che l'LNH sia sicuramente IgM (linfoma linfoplasmocitoidale); in tal caso si usa il codice dell'LNH
leucemia linfatica cronica	leucemia linfoblastica acuta	1 registrazione, la leucemia acuta è in tal caso una dedifferenziazione della LLC	non tumore multiplo

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE NEOPLASTICHE DEL TESSUTO EMOPOIETICO World Health Organization - 1997

Malattie mieloproliferative
 Leucemia Mieloidica Cronica, cromosoma Philadelphia positiva [t(9;22)(q34;q11), bcr/abl]
 Leucemia cronica neutrofila
 Leucemia cronica eosinofila / sindrome ipereosinofila
 Mielofibrosi Idiopatica cronica
 Policitemia Vera
 Trombocitemia Essenziale
 Malattia mieloproliferativa non classificata

Malattie mielodisplastiche / mieloproliferative
 Leucemia Mielomonocitica Cronica
 Leucemia mieloidica cronica atipica
 Leucemia mielomonocitica giovanile

Sindromi mielodisplastiche
 Anemia Refrattaria con sideroblasti ad anello senza sideroblasti ad anello
 Citopenia refrattaria (sindrome mielodisplastica) con displasia multilineare
 Anemia Refrattaria (sindrome mielodisplastica) con Eccesso di Blasti
 Sindrome Sq
 Sindrome Mielodisplastica non classificata

Leucemie Acute Mieloidi
 LAM con traslocazioni citogenetiche ricorrenti: LAM con t(8;21)(q22;q22), aml1(cbf α)/eto LA Promielocitica [LAM con t(15;17)(q22;q21) e var, pmf/rara]
 LAM con eos. mid. [inv(16)(p13;q22) o t(16;16), cbf α /myh11]
 Policitemia Vera
 LAM con anomalie 11q23 (ml)
 LAM con displasia multilineare con precedente sindrome mielodisplastica senza precedente sindrome mielodisplastica
 LAM e sindromi mielodisplastiche correlate a terapie correlate ad agenti alchilanti correlate a epipodofilossine altri tipi

LAM non altrimenti classificate
 LAM scarsamente differenziata, M0
 LAM senza maturazione, M1
 LA promielocitica, M2
 LA mielomonocitica, M3
 LA monocitica, M4
 LA eritroide, M5
 LA megacariocitica, M7
 LA basofila
 Parmielosi acuta con mielofibrosi

Leucemie acute bifenotipiche

LEUCEMIE MIELOIDI, MIELODISPLASIE E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

ASPETTI RILEVANTI

- L' inserimento in ICD-O-3 tra le neoplasie maligne di patologie precedentemente non maligne (p.e. mielodisplasia)
- Le evoluzioni verso di MDS e MMP verso forme leucemiche

•RILEVAZIONE e REGISTRAZIONE

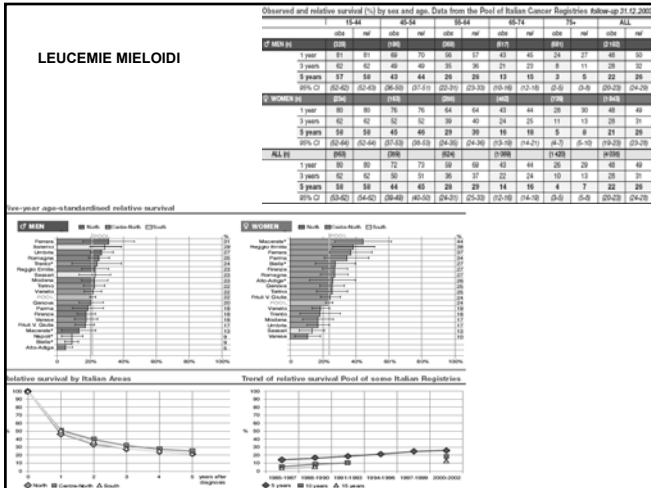
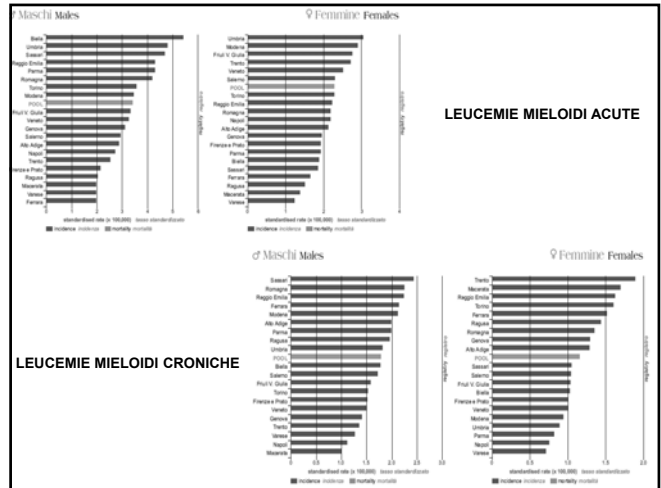
Infatti le storie cliniche delle malattie mieloproliferative e delle mielodisplasie sono storie protratte nel tempo, in cui - è difficile il riconoscimento del momento diagnostico (nelle sindromi mielodisplastiche si arriva alla diagnosi spesso dopo diversi tentativi, e a volte le diagnosi istologiche 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
 Le innovazioni di classificazione consentite da nuovi approcci diagnostici sono continue

CODIFICAZIONE

L'interesse eziologico: fattori di esposizione, forme secondarie a trattamento farmacologico

(analisi, approfondimenti)



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

MIELODISPLASIE (MDS)	
CLASSIFICAZIONE FAB	DIFFERENZE TRA FAB e WHO
<ul style="list-style-type: none"> 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% 	<p>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)</p> <p>SPOSTATA NEL GRUPPO DELLE ALTRE LEUCEMIE, PRIMA ERA TRA LE MIELOIDI</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>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</p> </div>

CLASSIFICAZIONE WHO DELLE MDS
<ul style="list-style-type: none"> 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
Sangue periferico	Anemia		Bi- o Pancitopenia		Citopenie	
	Assenza di blasti		Assenza o rari blasti		< 5% di blasti	5-19% di blasti
			Assenza di corpi di Auer		Assenza di corpi di Auer	Corpi di Auer ±
			< 10 ⁹ /l. monociti		< 10 ⁹ /l. monociti	
Aspirato midollare	Displasia eritroide		Displasia > 10% in 2 o più linee mieloidi		Displasia in una o + linee mieloidi	
	< 5% blasti		< 5% blasti		5-9% di blasti	5-19% di blasti
	< 15% sideroblasti	≥ 15% sideroblasti	< 15% sideroblasti	≥ 15% sideroblasti		

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MPS					
Differenziazione fra LMC, varie sindromi mieloproliferative e reazione leucemoide					
Caratteri	LMC	Policitemia Vera	Mielofibrosi Idiopatica	Trombocit. Essenziale	Reaz. leucemoide
Leucocitosi	+++	+	+	+	+
Splenomegalia	++	+	+++	+	-
Eosinofili nel sangue perif.	++	+	+	+	-
Basofili nel sangue perif.	++	+	+	+	-
Piastrinosi	++	+	+	+++	-
Fibrosi midollare	++	+	+++	+	-
Fosfatasiacalina leucocit.	rid./assente	normale	aum./norm.	aum./norm.	normale
Cromosoma Ph ¹	+	-	-	-	-

DIAGNOSI di CMML			
<ul style="list-style-type: none"> Persistente monocitosi > 1 x 10⁹ /L No cromosoma Ph₁ o BCR/ABL Meno di 20% blasti nel midollo o periferico Displasia in una o più linee mieloidi In assenza di displasia <ul style="list-style-type: none"> anomalie citogenetiche clonali nel midollo persistenza della monocitosi per oltre 3 mesi con esclusione delle monocitosi secondarie 			
	CCML-1	CCML-2	
Blasti periferici	< 5%	5-19%	
Blasti midollari	10%	10-19%	Se > 20% è sempre una AML
Corpi di Auer	MAI	NO / SI	Se presenti, è sempre una CCML-2

LEUCEMIE ACUTE
Le leucemie derivano da alterazioni molecolari presenti a livello di un precursore ematopoietico
Leucemie acute linfoblastiche (ALL) 70% Leucemie acute non linfoblastiche (AML) 30-40% Leucemie mieloidi croniche (LMC) 3% Leucemie linfocitiche croniche (CLL) rare
Relazioni evidenti tra INSORGENZA MALATTIA e PRESENZA di ALTERAZIONI CROMOSOMICHE
sono coinvolti
Geni per fattori di trascrizione Anomalie regolazione del sistema emopoietico e dei processi apoptotici
ONCOGENI : promuovono la proliferazione cellulare GENI MUTATORI : mantengono l'integrità del genoma durante la replicazione ONCOSPRESSORI : i loro prodotti inibiscono la proliferazione cellulare

ASPETTI DI CODIFICAZIONE CON ICD-O-3

LEUCEMIE

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

In ICD-O-3 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.

CITOGENETICA CLASSICA

PERMETTE DI VALUTARE I RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI con un limite di risoluzione di 5 Mbasi

Con la tecnica del bandeggiamento (Caspersson 1968) i cromosomi vengono colorati a formare bande chiare alternate a bande scure

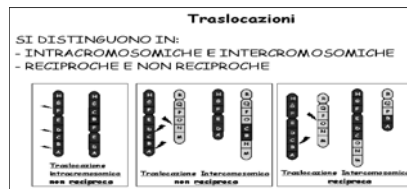
11q23 indica Cromosoma 11

estremità braccio lungo q

banda 2

sottobanda 3

POSSIAMO AVERE DELEZIONI, INVERSIONI, DUPLICAZIONI E TRASLOCAZIONI



TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE

I geni coinvolti sono per lo più fattori di trascrizione, ma anche protein chinasi, recettori di membrana cellulare, fattori di crescita, con ruoli critici nella differenziazione e sviluppo cellulare

Deregolazione dell'espressione genica: overespressione o espressione aberrante in un tessuto che normalmente non esprime quel gene.

Espressione di una proteina di fusione: giustapposizione di sequenze geniche codificanti di due geni localizzati su differenti cromosomi

- Si definiscono geni di fusione gli oncogeni associati a traslocazioni cromosomiche specifiche, generati dalla ricombinazione tra due geni.
- Danno origine a m-RNA chimerici il cui prodotto è espresso ed è neoplastico se entrambi i due oncogeni sono funzionanti.
- Un tipico esempio è l'oncogene PML-RAR alfa associato alla t(15;17) ed alla Leucemia Acuta a promielociti.

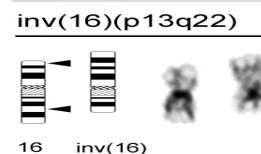
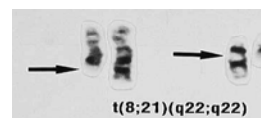
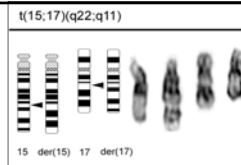
Nella Leucemia promielocitica, FAB M3 APL, la traslocazione t(15;17) coinvolge il gene che codifica per il recettore nucleare a dell'acido retinoico (RAR α) sul cromosoma 17, ed il gene PML (promielocitica) sul cromosoma 15. t(15;17)(q22;q21). Rispondono alla terapia con ac.retinoico.

Varianti:

t(11;17)(q23;q22) PLZF-RAR α ; t(5;17)(q35;q21) NPM-RAR α ; t(11;17)(q13;q21) NuMA-RAR α ; t(17;17)(q11;q21) STAT5b-RAR α ;

Nelle leucemie acute mieloblastiche, FAB M2 la traslocazione t(8;21) induce il riarrangiamento AML1-ETO e la formazione di una proteina ibrida. Tipica dei giovani, è meno aggressiva e risponde alle terapie

Nella Leucemia mielomonocitica acuta con eosinofili, FAB M4eo, l'inversione (16) agisce sul gene di fusione CBF β -MYH11

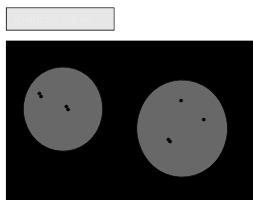


CITOGENETICA MOLECOLARE

alle possibilità della citogenetica classica si abbina la possibilità di effettuare un'analisi del DNA, che consentono di valutare riarrangiamenti di alcune centinaia di Kbsi, mediante sonde marcate con fluorocromi emittenti a diverse lunghezze d'onda (FISH: Fluorescence In Situ Hybridation)

Nella Leucemia mieloide acuta, FAB M5, vi sono anomalie della banda cromosomica 11q23 con riarrangiamenti del gene MLL (Myeloid/Lymphoid Leukemia), noto anche come ALL1 (Acute Lymphoblastic Leukemia) o HRX.

Questi riarrangiamenti si ritrovano anche in LLA e in leucemie acute scarsamente differenziate o bifenotipiche.



Se la citogenetica non ci soccorre:

Dal punto di vista morfologico, le leucemie mieloidi acute sono sottoclassificate grazie alla ricerca di

• alcuni markers specifici

Sono positivi i markers delle cellule monocitoidi (CD68) nella Leuc.mielomonocitica acuta e nella monoblastica/monocitica acuta. I markers di differenziazione della linea mieloide (CD13, CD14, CD33) differenziano la LMA M0 e M1 dalle LLA indifferenziate, e dalle altre LMA C'è positività per i markers della linea mieloide (CD13, CD14 e CD33) nella LMA M2

• alla risposta alla mieloperossidasi e alla esterasi aspecifica. Se l'attività mieloperossidasi è positiva, si potrà pensare ad una LAM-M1, M2, M3 o M4, mentre le M0, M5 ed M7 sono negative per la MPO (mieloperossidasi). La reazione con la MPO utilizza un anticorpo anti-MPO ed evidenzia gli elementi maturi della serie mieloide, ma non tutti.

L'attività esterasica aspecifica (NSE) è positiva in particolar modo nelle forme M3, M4 ed M5.

• alla presenza o meno di corpi di Auer. I corpi di Auer sono presenti, in quantità crescenti, nelle classi M1, M2 ed M3.

LMA	Morfologia midollare	Citochimica	Antigeni cellulari	Frequenza (%)
M1	mieloblasti >90%	◊ mieloperoxidasi positive ◊ Sudan B positivo	CD13; CD31; CD33; CD34; HLA-DR	15-20
M2	mieloblasti <90%	◊ mieloperoxidasi positive ◊ Sudan B positivo ◊ esterasi positive (Nif restretti)	CD13; CD15; CD31; CD32; HLA-DR	25-35
M3	blasti ipergranulati con corpi di Auer	◊ mieloperoxidasi positive ◊ Sudan B positivo	CD13; CD31; CD33	3-8
M3v	blasti con fusi granuli lie o plinoblasti	◊ mieloperoxidasi positive ◊ Sudan B positivo	CD13; CD31; CD33; CD2	1
M4	mieloblasti <80% monoblasti >20%	◊ mieloperoxidasi positive ◊ Sudan B positivo ◊ esterasi positive (Nif restretti e amibte)	CD11c; CD13; CD14; CD15; CD31; CD33; HLA-DR	20-25
M5a	monoblasti >80%	esterasi positive (Nif indistto)	CD11c; CD11c; CD13; CD14; CD15; CD31; CD33; CD68; HLA-DR	5-10
M5b	◊ monoclasti ◊ promonoclasti ◊ monociti	esterasi positive (Nif indistto)	CD11b; CD11c; CD13; CD14; CD15; CD31; CD33; CD68; HLA-DR	2-6
M6	◊ eritroblasti >50% ◊ mieloblasti >30%	◊ PAS positiva ◊ mieloperoxidasi positive ◊ Sudan B positivo	glucosidasi-4	3-5
M7	◊ blasti di tipo linfoide >30% ◊ mieloblasti	perossidasi peritroica positiva	CD41; CD42; CD61; glicoproteine IIb/IIIa	1-3

FATTORI PROGNOSTICI NELLE LAM

- **ETA'** prognosi sfavorevole se superiore ai 60 anni
- **FORME SECONDARIE A MIELODISPLASIA:** prognosi sfavorevole
- **ALTO NUMERO DI GB ALL'ESORDIO:** meno risposte complete all'induzione, alta frequenza di recidive.
- **ALCUNI SOTTOTIPI FAB: M0, M6, M7** hanno prognosi peggiore
- **ALTERAZIONI CITOGENETICHE**
gruppi considerati a prognosi favorevole (t(8;21), inv (16), t(15;17))
gruppi a prognosi sfavorevole (t(6;9), 11q23 (gene MLL), monosomie dei cromosomi 7 (-7) or 5 (-5) e anomalie cariotipiche complesse)
- **ALTERAZIONI MOLECOLARI**
FLT3 (alto numero di GB, forme monoclastiche e rischio di recidive) prognosi infausta NPM (cariotipi normali, risposte complete alla CT di induzione) prognosi favorevole
- **PROTEINA MDR-1** (multidrug resistance): associata a resistenza al trattamento con alcuni farmaci chemioterapici.

TERAPIA

- **CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE**

REMISSIONE (BLASTI MIDOLLARI < 5%)

Trapianto midollare

(età < 60 anni)

Allogeneico

Autotrapianto (midollo o cell. staminali)

Trapianto non mieloablativo (GVL)

Terapia di mantenimento

(età > 60 anni)

Autotrapianto (cell. Staminali)

Anticorpi monoclonali, farmaci ad azione tirosin-chinasica, inibitori di transferasi, apoptosici, etc.

+ FARMACI SPERIMENTALI

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

Classificazione leucemie (WHO) e relazioni con sistema FAB

1. LMA CON TRASLOCAZIONI CITOGENETICHE RICORRENTI	
- LMA con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBFO)/ETO	M2, t(8;21)(q22;q22), AML1(CBFO)/ETO
- Leucemia Promielocitica Acuta [LMA con t(15;17)(q22;q11-12) e varianti PML/RARα]	M3
- LMA con ipereosinofilia midollare [inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFβ/MYH11X]	M4eo
- LMA con anomalie 11q23	
2. LMA CON DISPLASIA MULTILINEARE	
- Secondaria a sindrome mielodisplastica o sindromi mielodisplastiche/malattie mieloproliferative	
- De novo	
3. LMA E SINDROMI MIELODISPLASTICHE SECONDARIE A CHEMIOTERAPIA	
- Secondaria ad agenti alchilanti	
- Secondaria a epipodofillotossine	
- Altri tipi	
4. LMA NON ALTRIMENTI CLASSIFICATA	
- LMA con differenziazione minima	M0
- LMA senza maturazione	M1
- LMA con maturazione	M2
- Leucemia mielomonocitica acuta	M4
- Leucemia monocitica acuta	M5
- Leucemia eritroide acuta	M6
- Leucemia megacariocitica acuta	M7
- Leucemia basofila acuta	
- Panmielosi acuta con mielofibrosi	
- Sarcoma mioeloide (granulocitico)	

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)

L'ASSETTO CLASSIFICATIVO E' IN EVOLUZIONE

NEL 2008 LA IARC HA PUBBLICATO IL BLUE BOOK DELLE NEOPLASIE EMOLINFOIETICHE WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW

Nelle seguenti slide vediamo i cambiamenti tra ICD-O-2, ICD-O-3 e IARC 2008

Quando saranno operativi per i Registri?

leucemia mieloide cronica	leucemia mieloide acuta	2 registrosi se non si tratta di crisi blastica (per esempio per presenza di marker biomolecolari specifici)	non tumore multiplo
leucemia mieloide cronica	leucemia linfoblastica acuta	2 registrosi (regola IARC)	tumori multipli
leucemia mieloide	sindrome mielodisplastica	2 registrosi se la sindrome mielodisplastica è considerata secondaria alla terapia	non tumore multiplo
leucemia linfatica indifferenziata	sindrome mielodisplastica	2 registrosi se la sindrome mielodisplastica non è considerata secondaria alla terapia di base	tumori multipli
leucemia mieloide o mielomonocitica cronica	leucemia mieloide acuta	2 registrosi se non si tratta di crisi blastica (per esempio per presenza di marker biomolecolari specifici)	non tumore multiplo
sindrome mielodisplastica	leucemia mieloide acuta	2 registrosi, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singolo leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	non tumore multiplo
polictemia vera	leucemia mieloide acuta	2 registrosi, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singolo leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	non tumore multiplo
trombocitemia essenziale	leucemia mieloide acuta	2 registrosi, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singolo leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	non tumore multiplo
polictemia vera	◊ mieloblasto primario ◊ anemia refrattaria	2 registrosi	non tumore multiplo
trombocitemia essenziale	◊ mieloblasto primario ◊ anemia refrattaria	2 registrosi	non tumore multiplo
leucemia mielomonocitica cronica	sindrome mielodisplastica	1 registrosi	non tumore multiplo

MGUS, plasmocitomi, mielomi e Waldenstrom

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

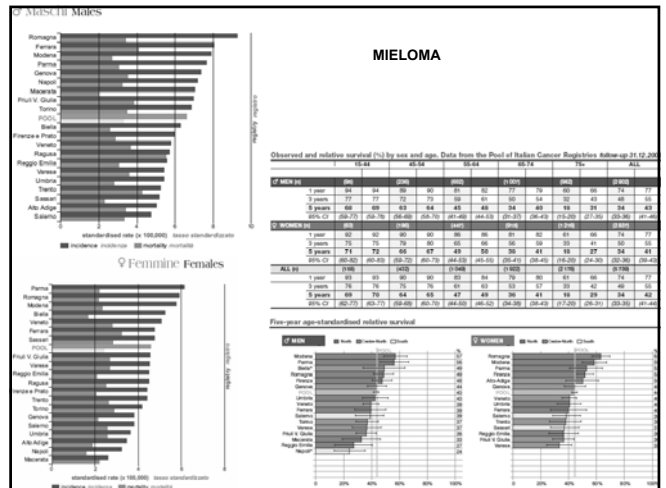
* Il fatto che nello stesso paziente a volte le valutazioni anatomico-patologiche e cliniche non siano "lineari".
Ciò può dipendere

- 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 BIOMORALI 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 κ o λ - >1 g/24 ore)

Criteri minori:

- A Plasmocitosi midollare fra 10 e 30%
- B Proteina M inferiore ai 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

Marker biologico	Diagnosi e condizioni
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
Immunoglobuline nel siero	Mieloma (IgG >35g/l o IgA > 20g/l) Macroglobulinemia di Waldenström (IgM > 10g/l)
Immunoglobuline urinarie	Mieloma (escrezione di catene leggere > 1g/24hr)
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:**
 1. Plasmacellule clonali >10% su biopsia midollare o (in qualsiasi quantità) su biopsia di altri tessuti (plasmocitoma).
 2. Proteina monoclonale (paraproteina) nel siero o nelle urine
 3. 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:**
 1. Paraproteinemia >30 g/L e/o:
 2. Plasmacellule clonali >10% nella biopsia midollare e:
 3. Nessun interessamento di tessuti od organi associati al mieloma*
- **Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS):**
 1. Paraproteinemia <30 g/L e/o:
 2. Plasmacellule clonali <10% nella biopsia midollare e:
 3. 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 ≥ 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 Smouldering	Mieloma Multiplo	Macroglobulin. di Waldenström	Amiloidosi Primaria
Plasmacellule midollari (%)	<10	≥10	≥10	>10 (cellule linfoplasmocitoidi)	<10
Proteina monoclonale circolante (g/L)	e <30	e/o ≥30	e/o ≥30	e >30	e <30
Manifestazioni cliniche	Assenti	Assenti	Presenti*	Presenti*	Presenti*

* Segni clinici presenti secondo la patologia di base

AMILOIDOSI E NEOPLASIE PLASMACELLULARI

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

Si mettono in evidenza 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)

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, COMPREDENTE 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 linfoplasmocitoido 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:

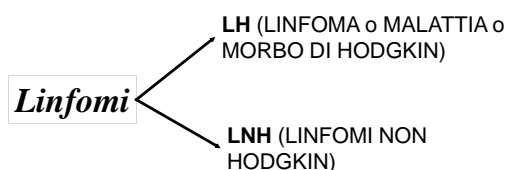
*** IN FASE DI REPORT, E DI ANALISI DI INCIDENZA E SOPRAVVIVENZA IL WALDENSTROM E' INTEGRATO TRA I LINFOMI (IN SECONDA IPOTESI SI POTREBBERO UNIFICARE MIELOMI, WALDENSTROM E LINFOMI SECERNENTI Ig)**

Tabella 4. RegISTRAZIONI multiple nei tumori del sistema emolinfopoietico			
mieloma multiplo	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
MGUS	◦ mieloma ◦ macroglobulinemia di Waldenström	2 registrazioni, a meno che i tumori siano (intervallo massimo di 6 mesi) in cui si registra solo la seconda patologia /3	entro in incidenza solo la seconda patologia /3
MGUS	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che l'LNH sia seccamente Ig (linfoma linfoplasmocitoidale), in tal caso si registra solo l'LNH	entro in incidenza solo il LNH /3
mieloma macroglobulinemia di Waldenström	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che l'LNH sia seccamente IgM (linfoma linfoplasmocitoidale)	tumori multipli, a meno che l'LNH sia seccamente IgM (linfoma linfoplasmocitoidale): in tal caso si usa il codice dell'LNH

Le malattie mielolinfopoietiche classificazione, stadiazione

Dr. Stefano luminari

Le malattie linfoproliferative



Mieloma Multiplo o Plasmocitoma

Malattie oncoematologiche

- Gruppo di neoplasie che originano dalle cellule mature del sangue e del sistema immunitario o dai loro precursori:
 - Linfociti → Linfomi, Leucemie Linfoblastiche
 - Plasmacellule → Mielomi
 - Polimorfonucleati, G.Rossi, Piastrine → Leucemie Mieloidi, Mieodisplasie, Sindromi Mieloproliferative.

Le malattie mielopoietiche

Cellula di origine

Globuli bianchi

Leucemia Mieloide Acuta
Leucemia Mieloide cronica
LMMC

Globuli rossi

LMA
PVera

Piastrine

LMA
TE

Caratteristiche cliniche delle malattie oncoematologiche

- Sintomi e segni associati all'alterata funzione delle normali cellule del sangue.
 - Globuli Rossi → Anemia
 - Piastrine → Sanguinamento/trombosi
 - Globuli Bianchi → Infezioni
- Alterazione degli organi emopoietici
 - Linfonodi
 - Milza/Fegato
 - Midollo osseo/ossa

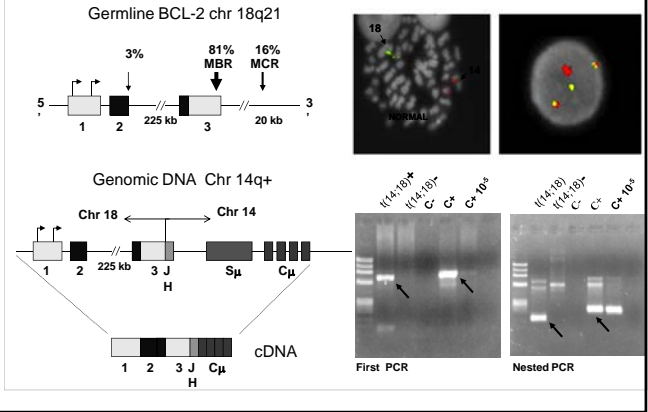
Integrazione delle modalità e delle fonti diagnostiche - 1

- Esame Istologico (Anatomia Patologica)
 - Linfonodo, organo EN, BOM,
- Esame Immunocitomorfológico (Lab emocitopatologia)
 - Sangue periferico o midollare, sospensioni cellulari da liquidi o versamenti

Integrazione delle modalità e delle fonti diagnostiche - 2

- Esami di biologia molecolare (lab biol. mol.)
 - Biopsia diagnostica, sangue periferico o midollare, sospensioni cellulari da liquidi o versamenti
- Esami di citogenetica (Lab. Citogenetica)
 - Biopsia diagnostica, sangue periferico o midollare, sospensioni cellulari da liquidi o versamenti

Schematic representation of BCL-2 translocation



Modalità diagnostica

A bone marrow aspiration is one way to collect a bone marrow sample. The doctor inserts a needle into a large bone, usually the hip, and removes a small amount of liquid bone marrow.

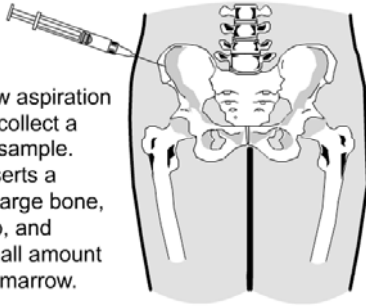
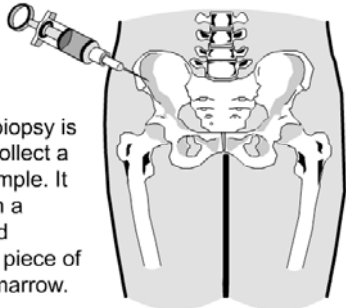


Table 2.2.1. - Recommendations for basis-of-diagnosis codes

Code	Basis of diagnosis	Comment
0	Death certificate only	The only source of information is a death certificate
Non-microscopic		
1	Physical examination	Diagnosis made before death, but without the support of diagnostic modalities 2-7 below
2	Instrumental/surgical examination	Diagnosis based on results of instrumental or surgical examinations, including X-ray, endoscopy, imaging, ultrasound, exploratory surgery (e.g., laparotomy) or autopsy, but without cytological or histological examination
4	Specific tumour marker	Diagnosis based on determination of biochemical or immunological markers specific for a tumour – for multiple myeloma: high serum immunoglobulins (IgG >35 g/L or IgA >20 g/L or high light chain urinary excretion >lg24 h/L) – for Waldenström macroglobulinemia: IgM >10 g/L
Microscopic		
5	Cytological examination of peripheral blood, bone marrow aspirates, or other aspirates	Diagnosis based on microscopic examination of peripheral blood films, bone marrow aspirates, or cells aspirated from a primary or secondary site
6	Histology of metastasis	Not applicable to haematological malignancies
7	Histology of tissue	Lymph node or tissue biopsy including trephine bone marrow biopsy
9	Unknown	

Modalità diagnostica-2

A bone marrow biopsy is another way to collect a bone marrow sample. It is performed with a larger needle and removes a small piece of bone and bone marrow.



Rules for Topography codes for lymphomas

- When there are both visceral and lymph node, → VISCERAL
- When there are both marrow and lymph node, → MARROW
- When there is a single visceral and marrow localization, with or without nodal localization:
 - a) with histological of visceral → VISCERAL
 - b) without histological of visceral → MARROW
- When there are multivisceral and marrow, with or without nodal localization → MARROW
- With a unique mediastinal mass → MEDIASTINUM
- For splenic involvement, a splenectomy is needed (spleen is considered a lymphatic tissue)
- With a single nodal site → C77._
- With lymph nodes of multiple regions → C77.8

Multiple tumours

- International Rules for multiple primary cancers (ICD-O 3^o edition) must be used

Types of Haematological Neoplasias	Morphologics Codes ICD-O-3
Myeloid	9840, 9861-9931, 9945-9946, 9950, 9961-9964, 9980-9987
B-cell neoplasms	9670-9699, 9728, 9731-9734, 9761-9767, 9769, 9823-9826, 9833, 9836, 9940
T-cell and NK-cell neoplasms	9700-9719, 9729, 9768, 9827-9831, 9834, 9837, 9948
Hodgkin Lymphoma	9650-9667
Mast cell Tumours	9740-9742
Histiocytes and accessory Lymphoid cells	9750-9758
Unspecified types	9590-9591, 9596, 9727, 9760, 9800-9801, 9805, 9820, 9832, 9835, 9860, 9960, 9970, 9975, 9989

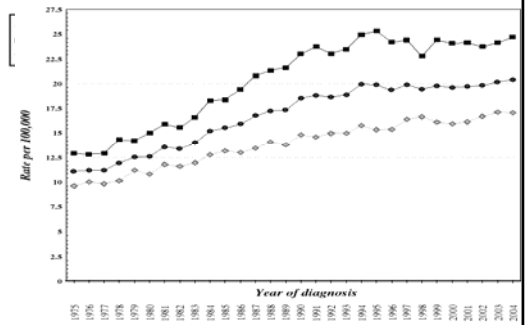
Malattie mielolinfopoietiche

- Dal Caos...
- Malattie ad elevato grado di eterogeneità
 - Biologia
 - Presentazione
 - Andamento clinico
- ...All'ordine
- Utilizzo di sistemi classificativi moderni
 - Approccio standardizzato al paziente

Malattie emolinfopoietiche

- Possibile coesistenza di tipi diversi
 - Composite Lymphoma
- Possibilità di evoluzione intratipo
 - CLL-DLBCL; FL/DLBCL
 - MDS-AML/CML-AML
- Possibilità di trasformazione trans"tipo"
 - CML-ALL
 - HL - FL/CLL

Incidence trend for NHL (SEER)



Multiple registration of Hematological Malignancies (HM)

Transformation from HM		
First diagnosis	Second diagnosis	Registration as multiple tumour (MT)
Nodal lymphoma	Extranodal lymphoma	Only consider as MT if the cell line is different
Low grade NHL	High grade NHL	Only consider as MT if the cell line is different
High grade NHL	Acute lymphoblastic Leukemia	No MT, transformation
Chronic Lymphocytic Leukemia	High grade NHL	Only consider as MT if the cell line is different
Chronic Lymphocytic Leukemia	Hodgkin Lymphoma	MT
Chronic Lymphocytic Leukemia	Acute lymphoid Leukemia	No MT
NHL	Hodgkin Lymphoma	MT
Hodgkin Lymphoma	NHL	MT
Hodgkin Lymphoma	Acute myeloid Leukemia	MT
Hodgkin Lymphoma	Myelodisplastic Syndromes	MT
Chronic myeloid Leukemia	Acute myeloid Leukemia	Transformation.
Chronic myeloid Leukemia	Acute lymphoid Leukemia	Transformation
Myeloid Leukemia	Myelodisplastic Syndromes	Transformation
Myelodisplastic Syndromes	Acute myeloid Leukemia	Transformation
Lymphocytic Leukemia/Lymphoma	Myelodisplastic Syndrome	MT
Chronic Myelo-Monocytic Leukemia	Acute myeloid Leukemia	Transformation
Chronic Myelo-Monocytic Leukemia	Myelodisplastic Syndrome	Transformation
Multiple Myeloma	Acute myeloid Leukemia	MT
Multiple Myeloma or Waldstrom macroglobulinemia	NHL	Transformation

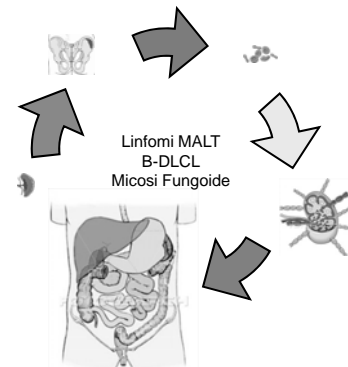
NHL for age's group (SEER)



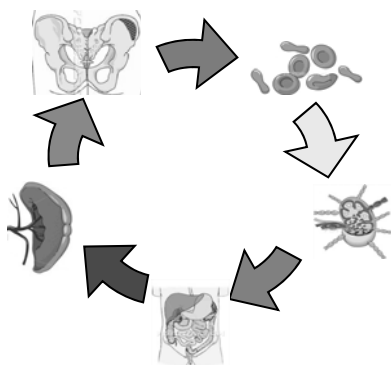
I linfomi

- Neoplasie che originano dai linfociti maturi o da cellule precursori
- Ogni fase dell'ontogenesi linfocitaria può dare origine ad un particolare tipo di linfoma.
- Pochi fattori eziologici noti
- Fattori di rischio
 - Agenti infettivi
 - Stati di immunodeficienza
 - Agenti ambientali

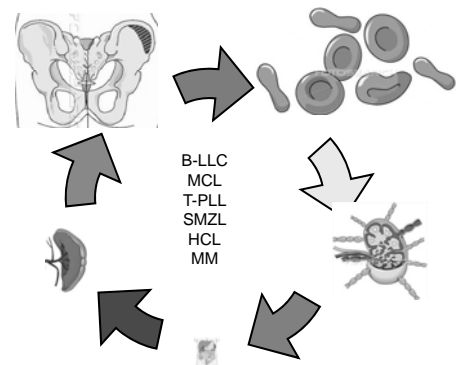
Linfomi. Forme Extranodali



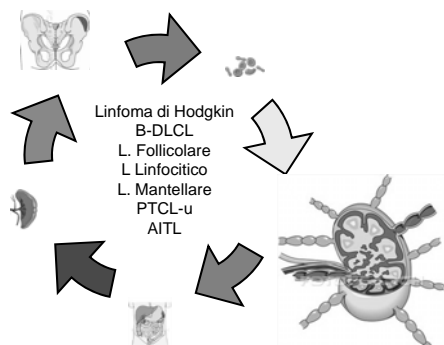
Linfomi. Gli organi coinvolti



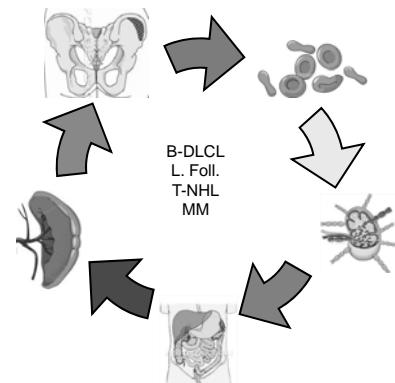
Linfomi. Forme Leucemiche



Linfomi. Forma Nodale



Linfomi. Forme disseminate



Variabilità clinica. Aspetti pratici

- Approccio diagnostico variabile e adattabile
 - Diagnostica Istologica su LN
 - Diagnostica Istologica su organo EN
 - Diagnostica Istologica su BOM
 - Diagnostica su sospensione cellulare (SM e PB, versamenti, liquor, etc.)
- Necessità di utilizzare modalità e fonti diagnostiche integrate
- Stadiazione accurata = migliore cura
 - Adattamento dell'intensità dei trattamenti
 - Identificazione di potenziali rischi

Classificazione (clinica)

LNH AD ALTO GRADO DI MALIGNITÀ

- centroblastico
- immunoblastico
- Burkitt
- a grandi cellule
- linfoblastico

LNH A GRADO BASSO o INTERMEDIO DI MALIGNITÀ

- linfocitico
- leucemia a cellule capellute (Hairy cell L.)
- immunocitoma
- follicolare
- mantellare
- marginale
- micosi fungoide
- angioimmunoblastico

Classificazione Kiel aggiornata 1988

I linfomi - istotipi

- Distinzione in forme B e T a seconda della cellula di origine
- Distinzione in forme Aggressive e Indolenti a seconda dell'andamento clinico della malattia
- I linfomi maligni comprendono i Linfomi non-Hodgkin ed i linfomi di Hodgkin

Pathology:
a more uniform NHL diagnosis

REAL/ WHO classification system blends

- Histopathology
- Immunophenotype
 - B versus T cell of origin
 - identify rare tumours
 - mantle cell, CD30 positive NHL, etc...
- Cytogenetics/FISH
 - identify characteristic translocations
 - c-myc translocations of Burkitt's NHL
 - t(14:18) in follicular NHL
 - t(11:14) in mantle cell NHL
 - ...

Classificazione dei LNH

1942	Gall-Mallory	linfoma gigantomfollicolare linfosarcoma reticolosarcoma
1954	Rappaport	dimensioni pattern di crescita
1974	Lukes e Collins	classificazione Immunologica
1975	Kiel	
1982	W.F.	grado di malignità
1994	R.E.A.L.	29 tipi di LNH
2000	WHO	38 tipi di LNH e 6 di MH

Modalità diagnostica

Biopsia linfonodale	➔	diagnosi certa e definizione del sottotipo
BOM o cellule in sopsensione	➔	diagnosi certa ma non definizione del sottotipo
...		...

WHO classification

ICD-O-3 (based on WHO classification)		Clinical group
9828/9735	Precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukemia	Precursor B
9823/9670	CLL/Small lymphocytic lymphoma	Indolent non follicular
9671	Lymphoplasmacytic Lymphoma/Immunocytoma	
9699	Marginal zone B-Cell NHL	
9940	Hairy cell leukemia	
9690-9693	Follicular lymphoma	Indolent follicular
9673	Mantle cell lymphoma	Aggressive
9680-9686	Diffuse large B-cell lymphoma	
9687	Burkitt lymphoma	
9829/9737	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia	Precursor T
9700	Mycosis fungoides	Indolent non follicular
9702	Peripheral T-cell lymphomas, unspecified	Aggressive
9705	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	
9714	Anaplastic large cell lymphoma	
9717	Enteropathy-type T-cell lymphoma	

Accuratezza della stadiazione

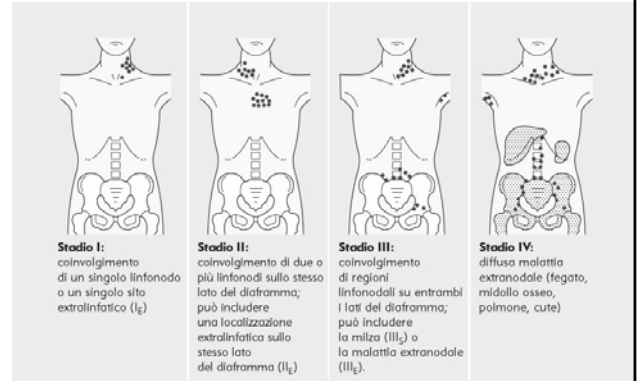
- No TNM
- Codifica basata su valutazione visiva:
 - TAC collo, torace, addome con mdc
 - Biopsia ossea
- Migliore sistema disponibile per i linfomi:
 - Utile per la malattia nodale (LH)
 - Scarsa utilità per malattia avanzata (L. Indolenti), extranodale
- Sistemi alternativi per CLL e MM

Distribuzione dei linfomi periferici in provincia di Modena nel periodo 1997-2003

PL subtype	ICD-O-3 codes	N	Freq. (all) %	Freq. (NHL) %	World ASR*			US ASR†
					M	F	Total	
B-cell lymphoma, all cases	9670-9699, 9761, 9823, 9940	1202	76	87.1	16.5	10.6	13.4	19.4
CLL/SLL	9670, 9823	327			23.7	4.5	2.3	3.3
LPO/NM1	9671, 9761	116			8.4	1.4	0.9	1.1
HCL	9940	19			1.4	0.4	0.1	0.2
FL	9690-9698	150			10.9	2.1	1.8	2
MZL	9689, 9699	137			9.9	1.7	1.3	1.5
MCL	9673	40			2.9	0.6	0.3	0.4
DLBCL and BL	9675-9687	413			29.9	5.8	4	4.8
T/NK-cell lymphoma, all cases	9700-9719	178	11.3	12.9	3.1	1.5	2.2	3
MF/SS	9700, 9701	117			8.5	2.1	0.8	1.4
PTCL	9702-9708, 9716-9719	34			2.5	0.5	0.3	0.4
ALCL	9714	27			1.9	0.4	0.4	0.4
Hodgkin lymphoma, all cases	9650-9667	154	9.7	—	3.7	3.1	3.4	3.4
PL, NOS	9590-9596, 9709, 9760, 9827-9834, 9970	48	3	—	0.5	0.4	0.4	0.7
All cases		1582			73.8	15.6	19.4	26.5

Hematological Oncology, Luminari S, Cesaretti M, Rashid I et al., 2007

Accuratezza della Stadiazione



NB: se vi è una perdita di peso inspiegabile > 10% del peso abituale nei sei mesi precedenti e/o febbre > 38 °C e sudorazione notturna, la classificazione è B, se assente tale sintomatologia sistemica, A

Stadiazione

- Modalità di stadiazione diversa basata su:
 - Numero e posizione dei linfonodi
 - Numero e modalità di interessamento dei tessuti extranodali
 - Interessamento del midollo osseo

Stadiazione (sintomi sistemici)

Sintomi Sistemici:

1. Febbre
2. Sudorazione
3. Calo ponderale
4. prurito
5. dolore

A: assenza di sintomi

B: presenza di sintomi

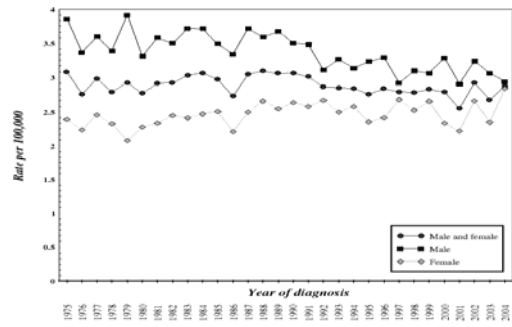
BULKY (mediastino): linfonodo o agglomerato di linfonodi il cui diametro massimo supera i 10 cm (7 cm secondo Velasquez). Una massa mediastinica viene definita bulky se ad una radiografia P/A del torace il suo diametro trasverso massimo è \geq ad 1/3 del diametro trasverso del torace

Definizione di malattia extranodale (EN)

[...]
 EN lymphoma cases were defined by nodular or diffuse EN involvement excluding bone marrow and spleen involvement.
 Primary EN lymphoma (PENL) was defined as a lymphoma with a prevalent involvement of one or more EN site (i.e. stage I-II disease or stage IIIE-IV without bone marrow involvement and/or with minimal lymph node involvement).
 [...]

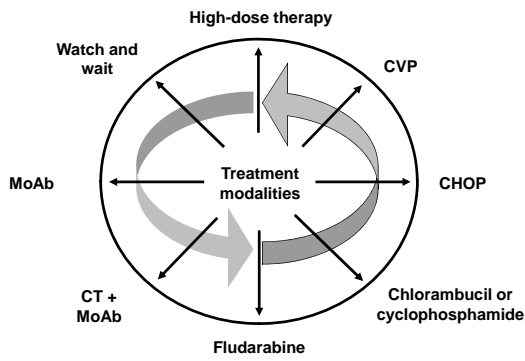
Hematological Oncology, Luminari S, Cesaretti M, Rashid I et al., 2007

Incidence trend for HL (SEER)

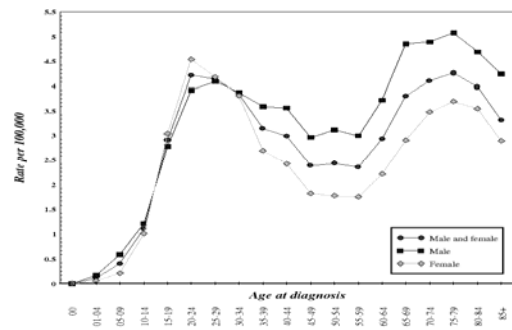


Prof. Massimo Federico

Modalità di trattamento per il Linfoma non-Hodgkin



HL for age's group (SEER)



Prof. Massimo Federico

I principali istotipi:
Linfoma di Hodgkin

Linfoma di Hodgkin

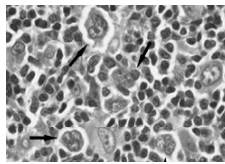
- Nei paesi occidentali, incidenza annua pari a 3/100.000 abitanti (M>F)

Secondo la ICD-O-3 esistono diversi sottotipi di Linfoma di Hodgkin:

- LH ricco di linfociti 9651/3
- LH cellularità mista 9652/3
- LH deplezione linfocitaria 9653/3-9655/3
- LH nodulare a predominanza linfocitaria 9659/3
- LH sclerosi nodulare 9663/3-9667/3

LH nodulare a predominanza linfocitaria

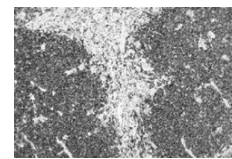
- Caratterizzato da proliferazione polimorfa nodulare o nodulare e diffusa di grandi cellule neoplastiche disseminate (popcorn cell)
- 5% dei LH
- Età mediana: 30-50
- Colpisce prevalentemente il sesso maschile



Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL). Three popcorn cells (arrows) with the typically lobated nuclei are visible in a background of small lymphoid cells and a few histiocytes.

LH ricco di linfociti

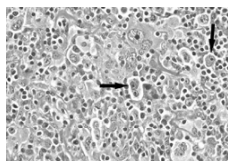
- Caratterizzato da diffusa proliferazione di piccoli linfociti per lo più T commista a numerose cellule H-RS a tipica morfologia.
- 5% dei LH
- Età mediana > rispetto agli altri sottotipi
- 70% sesso maschile



Nodular lymphocyte rich subtype of classical Hodgkin lymphoma. Immunostaining for CD20 shows that the nodules predominantly consist of small B cells. The holes contain HRS cells.

LH sclerosi nodulare

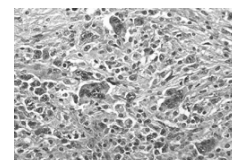
- Caratterizzato dalla presenza di cellule neoplastiche particolari dette lacunari e da abbondante tessuto fibroso (sclerosi) che delimita i noduli all'interno dei quali si trovano le cellule
- 70% dei LH
- Età mediana: 28
- M/F: 1/1



Nodular sclerosis subtype of classical Hodgkin lymphoma. Nodular sclerosis subtype of CHL. Several lacunar cells (arrowed) are present.

LH deplezione linfocitaria

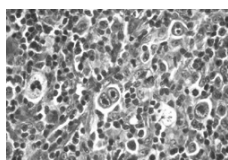
- Raggruppa espressioni eterogenee dei LH caratterizzate però tutte da spiccata deplezione linfocitica
- < del 5% dei LH
- Età mediana: 37
- 75% sesso maschile



Lymphocyte depleted subtype of classical Hodgkin lymphoma. Many bizarre large and small HRS cells are present in a cellular background rich in fibrillary matrix.

LH cellularità mista

- Cellule neoplastiche numerose e ben evidenti, non si osservano fibrosi o noduli ben formati
- 20-25% dei LH
- Età mediana: 37
- 70% sesso maschile



Mixed cellularity subtype of classical Hodgkin lymphoma. A typical binucleated Reed-Sternberg cell in a mixed cellular infiltrate with lymphocytes, macrophages and eosinophils visible.

Precursor B and T cell neoplasms

- Precursor B-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma
 - 9836/3, 9728/3
 - Neoplasm of lymphoblasts committed to the B-cell lineage involving bone marrow and peripheral blood (B-ALL)
 - Immunophenotype: CD19+, cytoplasmic CD79a+, CD10+ λ -, CD24+ λ -, TdT+, CD20- λ +, CD22+ λ -, CD45+ λ -, s-Ig-(-/+)
- Precursor T-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma
 - 9837/3, 9729/3
 - Neoplasm of lymphoblasts committed to the T-cell lineage involving bone marrow and peripheral blood (T-ALL) or nodal or extra nodal tissues (T-LBL)
 - Immunophenotype: TdT+, cytoplasmic CD3+ and CD7+, coexpression of CD4 and CD8, CD1a+ λ -, CD2+ λ -, CD4+ λ -, CD5+ λ -, CD8+ λ -, CD10- λ +, CD79a- λ +

I principali istotipi: Linfoma non-Hodgkin indolente

Linfomi Indolenti non-Follicol.

- Gruppo di linfomi caratterizzati dalla proliferazione di linfociti B-maturi, che comprendono:
 - Linfoma linfocitico
 - Immunocitoma/ Linfoma linfoplasmacitico
 - Linfoma marginale
- Approccio clinico omogeneo
- Età avanzata della maggior parte pz
- Malattia non eradicabile

Linfomi non-Hodgkin indolenti

- **Definizione:** gruppo clinicamente eterogeneo di linfomi della linea cellulare B matura, caratterizzati da un decorso clinico “indolente” e lunga sopravvivenza pur in assenza del raggiungimento di una risposta clinica completa. La loro leucemizzazione costituisce il capitolo delle sindromi linfoproliferative croniche.

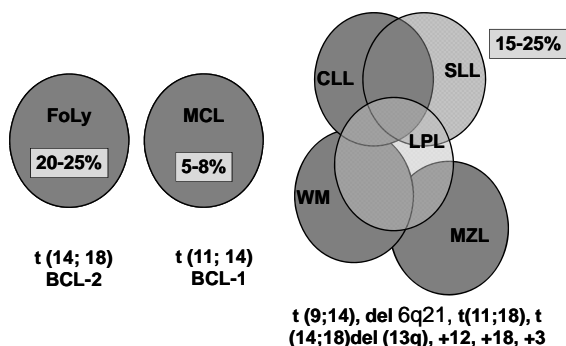
Rappresentano il 30-40% dei LNH

Luca Baldini-3.04

Caratteristiche cliniche dei LNH indolenti

- Età media: 60-65 anni
- 70-80% dei pazienti in stadio IV (per impegno midollare)
- 20-30% dei pazienti hanno sintomi B; 10-20% hanno PS scadente e/o fattori prognostici sfavorevoli.
- 20-40% dei pazienti hanno >1 sede extranodale (GI nei MALT)

Spectrum of Indolent B-cell NHL



Incidenza dei LNH indolenti

- In Italia, incidenza annua pari a circa 5-7/100.000 abitanti (M>F, razza bianca > nera) (USA, SEER ~ 8-9)
- L'incidenza è maggiore nelle fasce d'età avanzata
- Costante incremento temporale dell'incidenza
- Previsto un incremento dei pazienti da curare nei prossimi anni

I principali istotipi:
Linfoma Linfocitico / Leucemia
Linfatica Cronica

Linfoma linfocitico/LLC

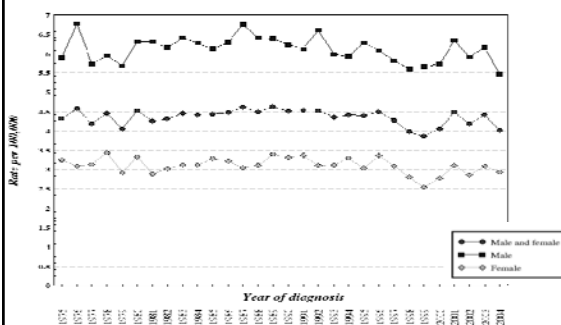
Un linfoma (6-8%), costituito da piccoli linfociti B rotondi e monomorfi, mescolati con prolinfociti e paraimmunoblasti (centri di proliferazione)

ICD-O: CLL 9823/3 B-SLL 9670/3

NOTE CLINICHE

- Adulti: età mediana 65 anni
- Rapporto maschio-femmina = 21
- Linfadenopatia generalizzata ed epatosplenomegalia
- Frequente leucemizzazione (se >5000/mcl, diagnosi di LLC)

Incidence trend for CLL (SEER)



• IMMUNOFENOTIPO

– Sig dim (M o MD), CD20, CD5 e CD23+, e CD79b dim, CD38 +/-

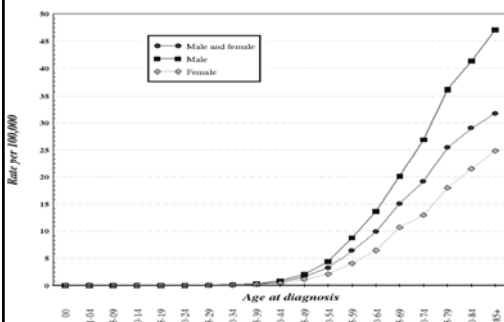
• CITOGENETICA

– Q banding: tris 12q(20%), del 13q14 (40%)
– FISH: del 13q14(55%), del 11q22-23 (18%), trisomia 12q13(16%), del 17p13(7%)

• BIOLOGIA MOLECOLARE

– IgVH non mutati (derivazione da cellule B “naive”: 40-50%)
– IgVH mutati (derivazione da cellule B “memory”: 60%)

CLL for age's group (SEER)



• **Prognosi:** decorso clinico indolente, ma malattia non curabile

– Sopravvivenza mediana: 8-10 anni

Fattori prognostici sfavorevoli:

- Stadio (sec. Binet e Rai) avanzato
- Diffusa infiltrazione midollare
- Anomalie cromosomiche (delezioni 17p, delezioni 11q)
- Immunofenotipo: espressione di DC38
- Assenza di mutazioni IgVH
- Espressione ZAP 70

Sviluppo di linfoma di alto grado (s. di Richter): 4-15%
– Linfoma B diffuso a grandi cellule

Criteri di stadiazione clinica della leucemia linfatica cronica

Stadiazione secondo Rai (1975) ⁴⁵		
Stadio	Criteri clinici	Categoria rischio
0	linfociti nel sangue periferico e nel midollo osseo	basso
I	linfociti e linfadenopatie diffuse	intermedio
II	linfociti con splenomegalia e/o epatomegalia	intermedio
III	linfociti e anemia (Hb <11 g/dL) con o senza epato-splenolinfadenomegalia	alto
IV	linfociti e piastrinopenia (PP <100x10 ⁹ /U) con o senza anemia e/o epato-splenolinfadenomegalia	alto

Stadiazione secondo Binet (1981) ⁴⁶		
Stadio	Criteri ematologici	Criteri clinici
A	Hb ≥10g/dL PP ≥100.000 mm ³	<3 sedi interessate
B	Hb ≥10g/dL PP ≥100.000 mm ³	≥3 sedi interessate
C	Hb <10g/dL PP <100.000 mm ³	qualsiasi numero di sedi

Note: la sopravvivenza media dei casi di LLC è strettamente correlata agli stadi secondo Rai e Binet

LINFOMA LINFOPLASMATICITICO/M. WALDENSTROM

Neoplasia delle cellule B mature (1-2% dei LNH) costituita da piccoli linfociti, linfociti plasmacitoidi e plasmacellule, con presenza (in molti casi) di proteina sierica monoclonale (IgM>IgG) che può condizionare l'insorgenza di una sindrome da iperviscosità o crioglobulinemia o da manifestazioni CM correlate. È il corrispettivo anatomico-patologico del morbo di Waldenstrom.

Frequente associazione con infezione da HCV.

ICD-O: 9671/3 9761/3

Note cliniche: • eta' media: 65-70 anni

• sesso maschile (2:1)

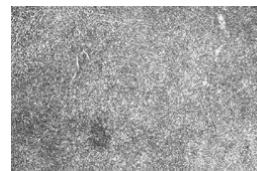
• impegno clinico: midollo osseo (80%), milza (50%) linfonodi (30%)

LLC e Linfoma linfocitico: la stessa malattia?

- La differenza fondamentale è nella presenza di conclamata leucemizzazione (> 5000/mcl). Nella LLC è più frequente la MEA e l'ipogammaglobulinemia.
- Si devono applicare le stesse valutazioni biologiche: analisi in FISH, stato mutazionale IgVh, ZAP70, p53 etc)
- Consigliabile utilizzare gli stessi protocolli terapeutici
- Si devono adottare gli stessi criteri per la valutazione della risposta terapeutica

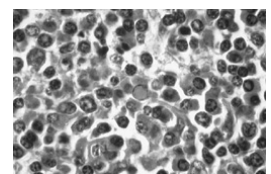
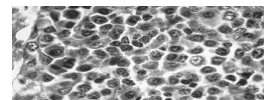
- **Immunofenotipo** B antigens+++, IgM++ (a volte IgG+), CD5-, CD23-, cd10-, CD38+, CD43+/-
- **Genotipo:**
 - Delezioni di 6q21 (in FISH) nel 42% dei casi
 - Casi senza paraproteinemia: traslocazione t(9;14)(p13;q32) nel 30-50%
- **Sopravvivenza mediana:** 4-5 anni
- **Fattori prognostici sfavorevoli:**
 - anemia
 - incremento beta2-microglobulinemia
 - riduzione dell'albumina sierica

I principali istotipi:
**Linfoma Plasmocitico /
Malattia di Waldenström**



Low-power view of lymph node involved by lymphoplasmacytic lymphoma, showing a diffuse pattern with scattered epithelioid histiocytes.

Lymphoplasmacytic lymphoma. High magnification showing a mixture of small lymphocytes, plasmacytoid cells and plasma cells a case with intranuclear inclusions (Dutcher bodies).



I principali istotipi: Linfoma Follicolare

Immunofenotipo:

AgB ++, CD10+, CD43- (rari casi - e +, grado 3),
CD5- e CD23-(cellule follicolari dendritiche
CD23+)

Citogenetica e biologia molecolare:

t(14;18) con riarrangiamento del gene Bcl-2
nel 50-95% (PCR e FISH);
riarrangiamento del gene Bcl-6 nel 15%

Fattori prognostici:

n° stazioni linfonodali, LDH, caratteristiche
istologiche, espressione Bcl-2

LINFOMA FOLLICOLARE

Un gruppo di linfomi che origina dalle cellule B del centro germinativo (centrociti e centroblasti) con pattern architettone follicolare (almeno parzialmente).

ICD-O linfoma follicolare, NAS 9690/3

grado 1 9695/3

grado 2 9691/3

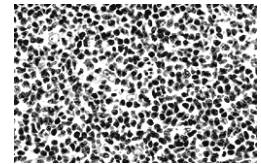
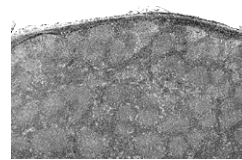
grado 3 9698/3

Note cliniche: Uno dei linfomi più frequenti: (22% circa - variabilità geografica: 35% in USA); **70% dei LNH indolenti.**

Età mediana di circa 59 anni (raro sotto i 20 anni)

Rapporto maschio/femmina 1:1,7

Linfonodi (spesso mesenterici), midollo osseo (40-50%) e milza.



Follicular lymphoma: The neoplastic follicles are closely packed, focally show an almost back-to-back pattern, and lack mantle zones.

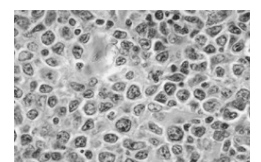
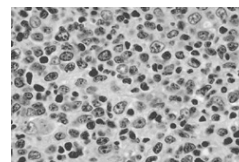
Follicular Lymphoma, Grade 1. Note the monotonous population of small lymphoid cells with irregular, angulated nuclei, dispersed chromatin, inconspicuous nucleoli, and scant cytoplasm. No centroblasts are shown in this picture, but they were scattered in many follicles. The three large cells are follicular dendritic cells.

Quadro istopatologico

- **pattern** - follicolare (>75% follicolare)
 - follicolare e diffuso (25-75% follicolare)
 - minimamente follicolare (< 25% follicolare)

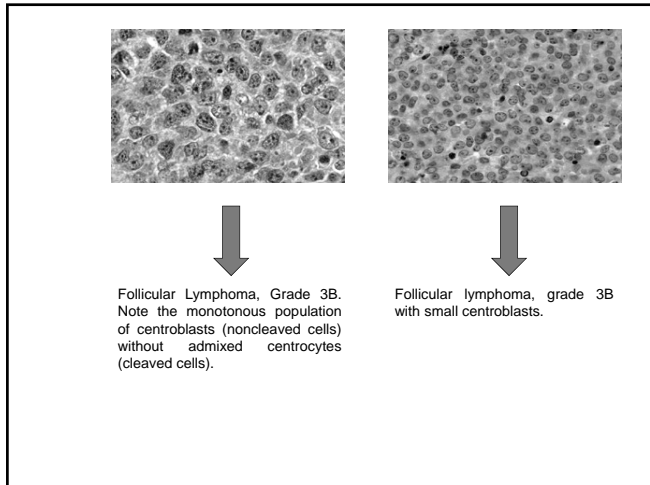
- **grado** (oculare con campo 18mm; ingrandimento 40x)

- 1 0-5 centroblasti per hpf
- 2 6-15 centroblasti per hpf
- 3 >15 centroblasti per hpf
 - a) centrociti ancora presenti
 - b) solo centroblasti



Follicular Lymphoma, Grade 2. Note the mixture of small, medium and large lymphoid cells. The small cells are consistent with centrocytes (small cleaved cells). Small centroblasts (small noncleaved cells) and large centroblasts (large noncleaved cells) have round nuclei with vesicular chromatin and one to three prominent basophilic nucleoli, usually located adjacent to the nuclear membranes.

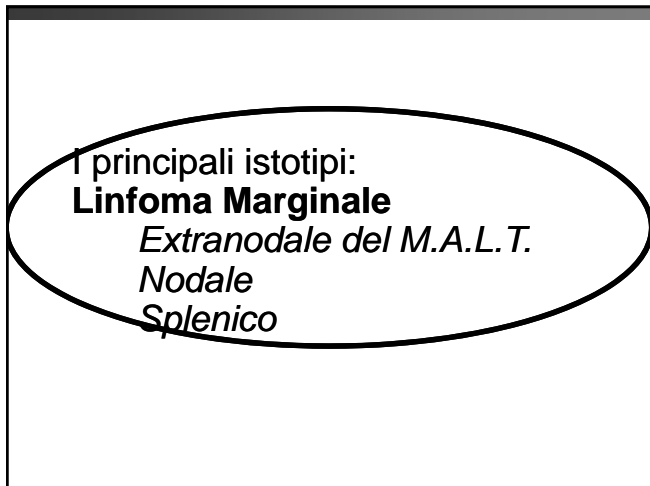
Follicular Lymphoma, Grade 3A. Although there are many centroblasts (>15 per hpf), there are admixed centrocytes.



Prevalenza e definizioni

Terzo gruppo per frequenza (10%) tra i LNH B, dopo i LNH a grandi cellule e i LNH follicolari

- LZM extranodale di tipo MALT (7-8%, istotipo più frequente nei LNH extranodali, in particolare in sede gastrica e testa/collo)
- LZM splenico ± linfociti villosi (1-2%)
- LZM nodale (1-2%)



Linfoma marginale extranodale

- 67% stage I and II
- 92% low to low-intermediate IPI score
- B-symptoms infrequent
- Involvement of several extranodal sites (stomach, head/neck, lung)
- Bilateral or multifocal involvement
- Prolonged natural history and favourable prognosis

La famiglia dei Linfomi della zona marginale

- Marginali extranodali
 - MALT
 - Splenici
- Marginali nodali

Linfomi MALT

- Fenotipo: CD19, 20, 22, 79 +; CD5, 10, 23 –
- Cariotipo e genetica molecolare:
 - t (11;18) (q21;q32) (30%),
 - t (14;18) (q32;q21) (20%, testa/collo, polmone, fegato coinvolgimento del gene MALT1),
 - t (1;14) (q22;q32) (3%, BCL-10)
- Correlazione con infezione da *H. Pylori* (90% nella localizzazione gastrica) e infezione da HCV
- Trasformazione in alto grado di malignità
- ICD-0 9699/3

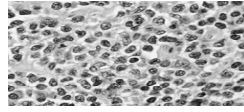
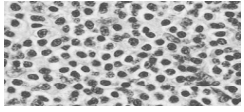
Linfoma marginale splenico

Note cliniche

- Età mediana 50-60 aa; ratio M/F:1-1.7
- Altissima frequenza di localizzazione al midollo osseo (con localizzazione intrasinusoidale) e di impegno del sangue periferico (linfociti > 4000/mmc: 50-75%); frequente impegno epatico. La presenza di linfociti villosi nel sangue periferico è variabile da caso a caso e nel tempo nello stesso caso.
- Linfonodi addominali interessati nel 25% dei casi; raramente i linfonodi toracici e superficiali
- Leucemizzazione marcata (> 30.000/mmc) nel 20% dei casi, anemia, piastrinopenia e CM sierica nel 20-30% dei casi.

ICD-O 9689/3

Linfoma della zona marginale extranodale

Neoplastic marginal zone B-cells with nuclei resembling those of centrocytes, but with more abundant cytoplasm.

The cells of this MALT lymphoma have abundant pale staining cytoplasm leading to a monocytoid appearance.

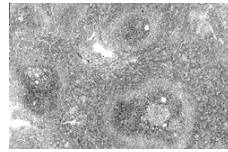
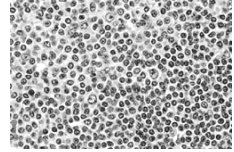
Fenotipo Ag B +++, CD5, CD10 e CD103 -, Cd43 -, CD23 +/-

Genetica **Assenza di un marcatore specifico o ricorrente (trisomia 3, perdita allelica 7q21-32) mutazioni somatiche con eterogeneità intracellulare.**

Decorso clinico **Mediana di sopravvivenza 8-13 anni**
Decorso sfavorevole in una minore% dei casi (mutazioni p53)

Prognosi Parametri prognostici sfavorevoli:
Età
Leucocitosi
Grado di anemia
Entità della splenomegalia

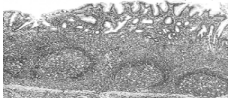

Linfoma marginale splenico

Splenic marginal zone lymphoma showing infiltration of white and red pulp. The white pulp nodules show a central dark zone of small lymphocytes sometimes surrounding a residual germinal centre giving way to a paler marginal zone.

Splenic marginal zone lymphoma showing infiltration of white and red pulp. High magnification of white pulp nodule showing the central small lymphocytes (lower right) merging with a marginal zone comprising larger cells with pale cytoplasm and occasional transformed blasts.

Linfoma della zona marginale extranodale

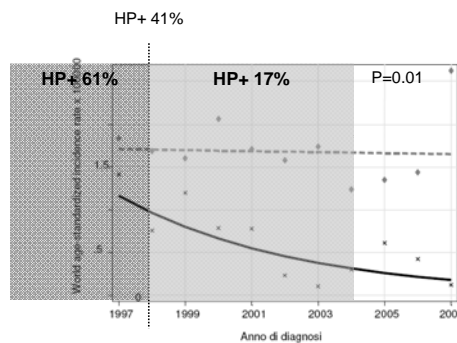
Gastric MALT lymphoma. The tumour cells surround reactive follicles and infiltrate the mucosa. The follicles have a typical starry-sky appearance.

Gastric MALT lymphoma. The marginal zone cells infiltrate the lamina propria in a diffuse pattern and have colonised the germinal centres of reactive B-cell follicles. In contrast to the case illustrated above, the colonised follicles do not show a starry-sky pattern.

Studio del linfoma marginale non splenico (NS-MZL)

	MANCANTI		COMPLETI	
	N	N	N	%
Scavo M	--	85	52	
Età mediana (range)	--	68 (16-97)		
PS-1	--	55	33	
Stadio Ann Arbor				
I	5	81	51	
II		18	11	
III		4	2	
IV		57	36	
BOM +	1	42	26	
Sintomi B	4	24	15	
LDH+UNL	54	10	9	
Localizzazioni				
Extranodali				
tratto GI		60	36.3	
- gastric		51	30.9	
- non gastric		9	5.4	
cuti		31	18.7	
ghiand. Sal/Lacr		10	6.1	
polmone		6	3.6	
riaso/orofaringe		2	1.2	
fegato		2	1.2	
altri EN organi		5	3	
local.EN multiple		10	6.1	
Non extranodali		39	23.6	
OS a 5 anni	--	165	67	

Tasso di incidenza per MALT gastrici e MALT non gastrici



Linfoma della zona mantellare

Neoplasia delle cellule B mature (3-10%) costituita da cellule linfoidi di dimensioni piccolo-medie, che morfologicamente assomigliano ai centrociti (con contorni nucleari meno irregolari) ad origine dalla zona mantellare.
Circa 6,0% di tutti i linfomi.
ICD-O 9673/3

Note cliniche

Eta' mediana di 63 anni (range 39-83); M/F: 3:1

Molti pazienti si presentano con malattie in stadio avanzate
Sintomi B nel 50% dei pazienti all'esordio

Impegno clinico

Linfonodi

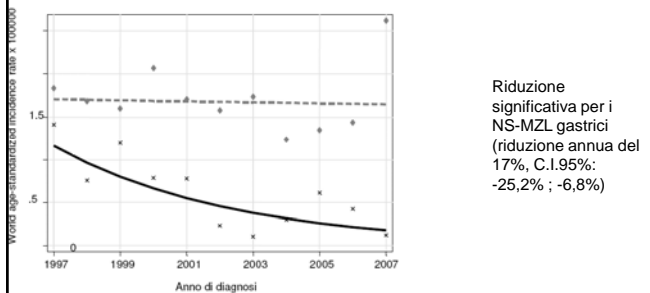
Milza

Midollo osseo (>50%)

Tratto G.I. (10-30%): poliposi multiple

Espressione leucemica nel 25-55%

Tasso di incidenza per MALT gastrici e MALT non gastrici



Riduzione significativa per i NS-MZL gastrici (riduzione annua del 17%, C.I.95%: -25,2% ; -6,8%)

Linea nera: andamento dei MALT gastrici; Croce nera: incidenza annuale dei MALT gastrici; Linea grigia: andamento dei NS-MZL non MALT gastrici; Rombi grigi: incidenza annuale dei NS-MZL non MALT gastrici.

Immunofenotipo

> Ag B +++, CD5+, CD23-, CD10-, CD11c-, CD43+, sIgM+, sIgD+ (60%), $\lambda > k$

> ciclina D1+ in immunistochemica (overespressa per la t(11;14))

Citogenetica

t(11;14)(q13;q32)

varianti blastoidi: numero aumentato di cromosomiche (+3q,+7p,+12q; alterazioni delezioni 17p; amplificazioni di DNA indOp12-p13)

Genotipo

Riarrangiamento del gene Bcl-1 (PCR 40-50%; FISH: 80-90%)

Geni della regione variabile (IgVH) non mutati (origine da cellule "naive" pre-C6)

I principali istotipi:
Linfoma Mantellare

PROGNOSI MCL

- > linfoma "aggressivo": sopravvivenza mediana = 3 anni
- > risposta completa: 19%; risposta parziale: 46%
- > meno del 10% sopravvivono a 5 anni
- > prospettive molto migliori con HDST-Rituximab

fattori prognostici sfavorevoli:

- > elevato indice mitotico (o Ki67)
- > varianti blastoidi
- > iper-espressione di p53
- > espressione (RNAm) di ciclina D1

(Rosenwald et al. Cancer cell 3: 185-197, 2003)

PROGNOSI MCL

- linfoma "aggressivo": sopravvivenza mediana = 3 anni
- risposta completa: 19%; risposta parziale: 46%
- meno del 10% sopravvivono a 5 anni
- prospettive molto migliori con HDST-Rituximab

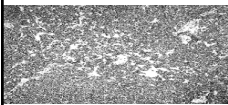
fattori prognostici sfavorevoli:

- elevato indice mitotico (o Ki67)
 - varianti blastoidi
 - iper-espressione di p53
 - espressione (RNAm) di ciclina D1
- (Rosenwald et al.: Cancer cell 3: 185-197, 2003)

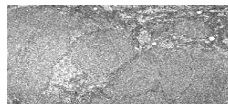
Hairy Cell Leukaemia

- Neoplasia a piccole cellule linfocitarie B con nuclei ovali e caratteristiche proiezioni filamentose del citoplasma
- CD103+, CD22+ e CD11c+
- **ICD-O 9940/3**
- Rappresentano il 2% di tutte le forme leucemiche
- Età mediana di 55 anni
- M/F 5/1
- Il midollo osseo e la milza sono gli organi maggiormente coinvolti

Linfoma mantellare

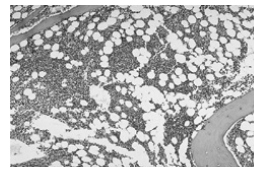


Mantle cell lymphoma, lymph nodes. There is diffuse architectural effacement and typical pale hyalinised vessels.

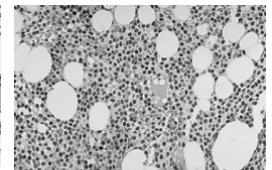


In addition to diffuse areas, note the prominent vague neoplastic nodules.

Hairy Cell Leukaemia



Hairy cell leukaemia, bone marrow biopsy. This low power photomicrograph shows a subtle diffuse, interstitial infiltrate of hairy cells.



Hairy cell leukaemia, bone marrow biopsy. This medium power photomicrograph shows extensive diffuse infiltration of hairy cell leukaemia. Note widely spaced oval nuclei and paucity of mitotic activity.

I principali istotipi:
Hairy Cell Leukaemia

I principali istotipi:
Micosi Fungoide

Micosi fungoide/Sézary syndrome

- Coinvolge la cute e si manifesta con lesione di vario tipo.
- Presenza di cellule T di piccola e media taglia che si infiltrano nel derma e nell'epidermide e dotate di nuclei cerebriformi.
- **ICD-O 9700/3**
- Stadiazione differente da quella dei linfomi
- Età mediana di 60 anni.
- Terapie utilizzate: applicazione di farmaci, di radiazioni ionizzanti o ultraviolette (PUVA), CT e/o interferone in caso di malattia estesa.

I principali istotipi: Linfomi aggressivi

Stadiazione della micosi fungoide

- stadio I:** chiazze eritematose o placche con infiltrazione cutanea di minima entità
- stadio II:** papule o placche eritematose con infiltrazione cutanea di entità moderata, in genere associate a chiazze eritematose
- stadio III:** formazione di noduli tumorali in genere associati a papule, placche o lesioni eritematose
- stadio IV:** una o più lesioni sopradescritte associate a linfadenomegalia
- stadio V:** una o più lesioni sopradescritte associate a linfadenomegalia e interessamento viscerale

Linfomi aggressivi

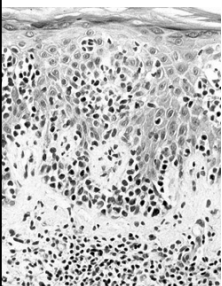
LNH aggressivi sono un gruppo di almeno 10 entità distinte; esse includono principalmente:

1. Diffuse large B-cell Lymphoma
2. Peripheral T-cell Lymphoma
3. Anaplastic large cell Lymphoma T/null cell

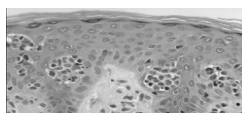
A queste entità vanno ne vanno aggiunte altre 2 che, per comportamento clinico aggressivo, possono essere assimilate ai "classici" LNH aggressivi:

1. Follicular non-Hodgkin Lymphoma, grade III
2. Mantle cell Lymphoma

Micosi fungoide



Mycosis fungoides. A Plaque lesion with infiltrates of atypical, cerebriform lymphocytes in the upper dermis.



Mycosis fungoides, neoplastic cells with cerebriform nuclei form Pautrier microabscesses within epidermis.

Linfoma diffuso a grandi cellule B

ICD-O 9680/3

- Istotipo di LNH più diffuso (30-35%)
- Controparte normale: Cellula B matura proliferante
- Età mediana di circa 65 anni
- Rapporto maschio/femmina 1.2
- Nel 40% dei casi ha una presentazione extranodale: tratto GI, tessuti molli, osso, testicolo, ghiandole salivari, tonsille, SNC. Rara la leucemizzazione
- Decorso clinico aggressivo, spesso presentazione bulky

Linfoma diffuso a grandi cellule B

IMMUNOFENOTIPO

- Ag B ++ (a volte difettivi), slg/CyIg 50-75% dei casi: IgM> IgG> IgA (pattern variabile); CD30 + negli anaplastici e mediastinici (dim); CD5+ (10%), CD23-, CD10 (25-30%), CD138 occasionalmente.
- espressione nucleare bcl6+, bcl2 (30-50%)
- indice proliferativo (Ki-67) >40%

CITOGENETICA

- Traslocazione t(14;18) (q32;q21) con riarrangiamento del gene bcl2: 20-30%
- Anomalie del 3q27 con coinvolgimento del gene bcl-6: 30%
- Iperdiploidia, +9p nei primitivi mediastinici

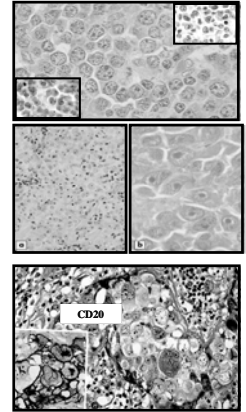
Linfoma diffuso a grandi cellule B

PATTERN istopatologico

□ **centroblastico**: da medie a larghe cellule con nucleo ovale a rotondo, con cromatina fine e 2-4nucleoli, citoplasma scarso, spesso basofilo. Variante monomorfa e polimorfa a volte con aspetti multilobati.

□ **immunoblastico**: netta prevalenza di larghe cellule nucleolo singolo centrale, e un citoplasma abbondante intensamente basofilo.

□ **anaplastico**: cellule molto grandi, poligonali, con bizzarri nuclei polimorfi (simil RS). Pattern coesivo, a volte, sinusoidale (molto frequentemente di origine T).



Linfoma diffuso a grandi cellule B

GENOTIPO

- Geni delle immunoglobuline: riarrangiamento clonale dei geni delle catene pesanti e leggere; estese mutazioni somatiche con eterogeneità clonale dei geni della regione variabile (derivazione da cellule centrofollicolari)

Oncogeni:

- gene BCL2: riarrangiamento nel 20-30%
- gene BCL6: riarrangiamento nel 30%
- EBV: frequente nelle forme di immunodeficienza (es. PTLD)

Linfoma Anaplastico a grandi cellule T/Null

Nella classificazione REAL era una variante del LNH a larghe cellule mentre nella WHO è una forma a sé stante

- **Cellula di Origine**: Ly B timico
- **Morfologia**: marcata fibrosi che crea comparti nei quali sono presenti larghe cellule linfomatose, residui timici, linfociti residui ed eosinofili; possibile presenza di cellule Reed-Stenberg-like
- **Immunofenotipo**: Cellule B mature, spesso assenti slg. Spesso CD30+ e CD45-
- **Genetica**: Dimostrabile riarrangiamento Ig; BCL-2, BCL-6, MYC NEG
- **Clinica**: 30-40 aa, lieve predominanza femminile; spesso esordisce con malattia localmente invasiva condizionante sindrome della vena cava superiore (fattori prognostici negativi come bulky ed effusione pleurica). Le recidive tendono ad essere EXTRANODALI (fegato, intestino, reni, ovaie, SNC)

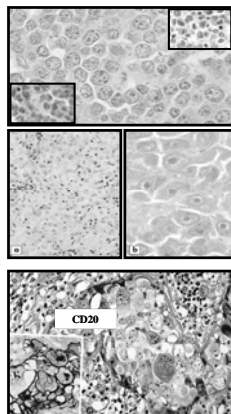
Linfoma diffuso a grandi cellule B

PATTERN istopatologico

□ **centroblastico**: da medie a larghe cellule con nucleo ovale a rotondo, con cromatina fine e 2-4nucleoli, citoplasma scarso, spesso basofilo. Variante monomorfa e polimorfa a volte con aspetti multilobati.

□ **immunoblastico**: netta prevalenza di larghe cellule nucleolo singolo centrale, e un citoplasma abbondante intensamente basofilo.

□ **anaplastico**: cellule molto grandi, poligonali, con bizzarri nuclei polimorfi (simil RS). Pattern coesivo, a volte, sinusoidale (molto frequentemente di origine T).



Linfoma diffuso a cellule T periferico

ICD-O 9702/3

I LNH a cellule T periferiche sono un gruppo eterogeneo di neoplasie a decorso aggressivo, che costituiscono, nel loro insieme, meno del 15% di tutti i LNH.

In ordine decrescente di frequenza fanno parte di questo gruppo:

- Peripheral T cell-Lymphoma unspecified
- Anaplastic large cell Lymphoma primary systemic type (ALCL)
- Angioimmunoblastic T cell-Lymphoma
- Extranodal NK/T cell-Lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T cell-Lymphoma
- Enteropathy-type T cell-Lymphoma
- Hepatosplenic gamma/delta T-cell Lymphoma

Linfoma a cellule T periferico

- **Normale controparte:** Cellule T periferiche in vari stadi di trasformazione
- **Clinica:** Linfoma aggressivo, che può essere accompagnato da manifestazioni meno tipiche dei LNH B, come coinvolgimento della cute, sindrome emofagocitica, segni di "attivazione" immunologica come palmocitosi, ipergammaglobulinemia, fenomeni autoimmuni (prevalentemente LNH angioimmunoblastico: anemia emolitica, vasculite, poliartrite, disordini della tiroide)
- **Prognosi:** peggiore rispetto ai LNH B. Rischio di comparsa di LNH a larghe cellule B EBV correlati.

Linfoma anaplastico a grandi cellule T e Null

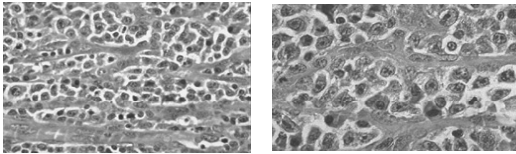
ICD-O 9714/3

b) PRIMITIVAMENTE SISTEMICO

(non limitato alla cute):

- ❖ NB Variante Hodgkin's Like
- ❖ 40-60% portatori di t(2;5)
- ❖ Andamento clinico aggressivo ma potenzialmente curabile, con sopravvivenze paragonabili ai DLBCL nei pazienti ALK NEG, mentre significativamente migliori nei pazienti ALK POS

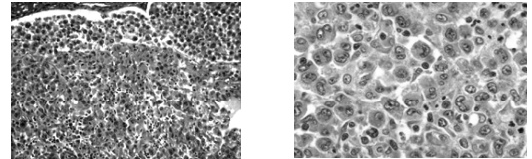
Linfoma a cellule T periferiche



Diffuse infiltrates of large lymphoid cells with pleomorphic, irregular nuclei with prominent nucleoli.

In between the neoplastic cells, there are scattered eosinophils and numerous arborising vessels.

Linfoma anaplastico a grandi cellule T e Null



General feature of ALCL common type. The lymph node architecture is obliterated by malignant cells and intrasinusoidal cells are observed.

Predominant population of large cells with irregular nuclei. Note large hallmark cells showing eccentric kidney shape nuclei.

Linfoma anaplastico a grandi cellule T e Null

ICD-O 9714/3

a) PRIMITIVAMENTE CUTANEO

(in pazienti senza precedente anamnesi di sindromi linfoproliferative e senza evidenza di malattia sistemica):

- ❖ La **MAGGIOR PARTE** sono t(2;5) (ALK) negativi; generalmente sono linfomi localizzati, prognosi favorevole con lunghe remissioni e sporadiche remissioni spontanee.
- ❖ 25% dei pazienti evolve verso una forma sistemica

I principali istotipi:
Mieloma multiplo

Incidence trend for Myeloma (SEER)

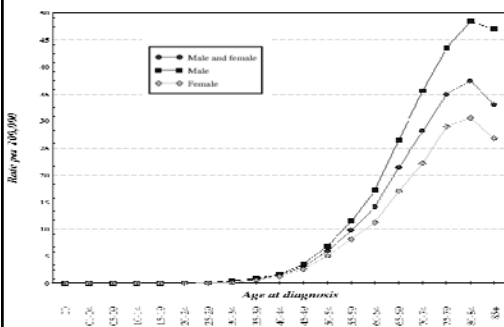


Mieloma multiplo

DEFINIZIONE:

Malattia tumorale a elettiva localizzazione del midollo osseo, dovuta alla proliferazione di un singolo clone plasmacellulare, che produce, nel 90% dei casi una elevata quantità di una immunoglobulina monoclonale (> IgG e IgA), documentabile nella maggioranza dei casi all'esame elettroforetico delle proteine sieriche

Myeloma for age's group (SEER)

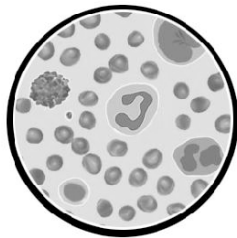


Sintomi e cause

Symptoms of multiple myeloma depend on how advanced the disease is. In the earliest stage of the disease, there may be no symptoms.



Multiple myeloma is a type of cancer that affects certain white blood cells called plasma cells. Plasma cells and other white blood cells are part of the immune system, which helps protect the body from infection and disease.



Sintomi e cause

When symptoms of multiple myeloma occur, they may include:

- bone pain, often in the back or ribs
- broken bones
- weakness and fatigue
- weight loss
- repeated infections



Sintomi e cause

When myeloma is in advanced stages, symptoms may include:

- nausea
- vomiting
- constipation
- problems with urination
- weakness or numbness in the legs



Diagnosi

Multiple myeloma may be found as part of a routine physical exam before patients have symptoms. The doctor asks about personal and family medical history when performing a complete physical exam.



Sintomi e cause

Some of the risk factors include:

- Older people are more likely to get it than younger people
- It is twice as common in black people as in white people
- High-energy radiation, such as atomic radiation
- A family member who has multiple myeloma in very rare cases



Diagnosi

The doctor may order a number of tests to determine the cause of symptoms.

If a patient has bone pain, x-rays can show whether any bones are damaged or broken.



Sintomi e cause

~ Long exposure to chemicals, such as:

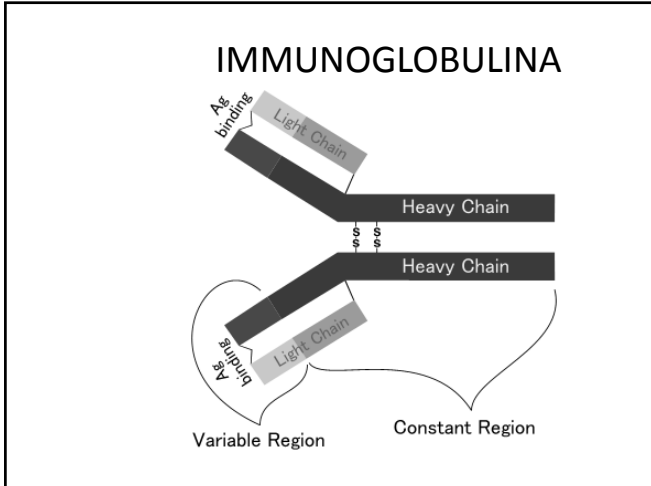
- Benzene has been suggested but not totally proven
- Overweight people may be at a higher risk too
- Patients who have had previous diseases involving their plasma cells may be at an increased risk.



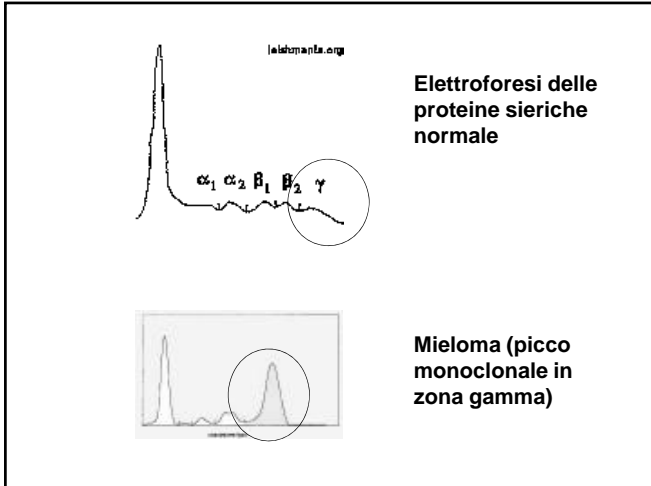
Diagnosi



Samples of the patient's blood and urine are checked to find out whether they contain high levels of antibody proteins called M proteins. These are the chemicals made by cancerous plasma cells.



- ### Stadiazione
- 1. Esami di laboratorio**
 - Emocromo
 - Dosaggio Ig siero e urine
 - Dosaggio catene leggere k/λ siero e urine (proteinuria di Bence Jones)
 - Funzionalità renale
 - Calcemia
 - PCR
 - Beta 2 microglobulina
 - 2. Esami strumentali**
 - Rx scheletro in toto
 - 3. Biopsia osteomidollare (BOM)**



Diagnosi differenziale tra MM e MGUS

	MM	MGUS
Infiltrazione plasmacellulare midollare	> 10%	< 10%
Paraproteina sierica		IgG < 2 g/dl IgA < 1 g/dl
Proteinuria di Bence Jones	> 50% casi	rara
Lesioni osteolitiche	Spesso presenti	Assenti
Sintomi	Frequenti	Assenti
Anemia	Frequente	Assente
Ipercalcemia	Può essere presente	Assente
Alterazioni della funzionalità renale	Possono essere presenti	Assenti

- ### Varianti cliniche
- Mieloma multiplo
 - Mieloma non secernente
 - Mieloma micromolecolare (catene leggere k/λ)
 - Mieloma non secernente non produttore
 - Plasmocitoma solitario dell'osso o plasmocitomi a sede extra-midollare
 - Leucemia plasmacellulare

MGUS, Mieloma multiplo e altre condizione: diagnosi differenziale

Variabile	MGUS	Mieloma smouldering	Mieloma multiplo	Macroglobulinemia di Waldenström	Amiloidosi primaria
plasmocellule midollari (%)	<10	≥10	≥10	>10 (cellule linfoplasmocitoidi)	<10
proteina monoclonale circolante (g/dL)	e <3	e/o ≥3	e/o ≥3	e >3	e <3
manifestazioni cliniche	assenti	assenti	presenti*	presenti*	presenti*

*segni clinici presenti secondo la patologia di base

Classificazione secondo Durie e Salmon (1988) (I-III; A-B)

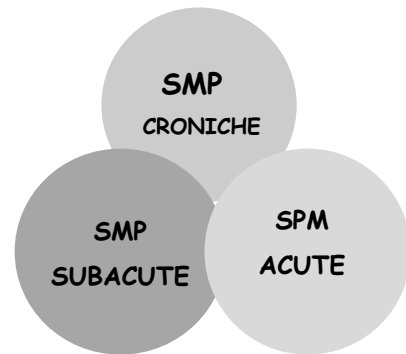
STADIO	Hb g/dl	Ca mg%	Lesioni scheletriche	IgG(g/dl)	IgA (g/dl)	Bence Jones (g/24 ore)
I (tutti i criteri)	> 10	Normale	0 o 1 singola	< 5	< 3	< 4
II (nessuno dei criteri del I o III stadio)						
III (1 o più criteri)	< 10	> 12	Lesioni multiple	> 7	> 5	> 12

A	Funzionalità renale nella norma
B	Insufficienza renale

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE

- ACUTE ⇒ LEUCEMIE ACUTE
- SUBACUTE ⇒ SINDROMI MIELODISPLASTICHE
- CRONICHE ⇒ LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
⇒ POLICITEMIA VERA
⇒ TROMBOCITEMIA ESSENZIALE
⇒ MIELOFIBROSI IDIOPATICA CON METAPLASIA MIELOIDE

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE



CARATTERISTICA: possibile trasformazione dall'una all'altra forma durante il decorso della malattia

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE

MALATTIE NEOPLASTICHE DEL SISTEMA EMOPOIETICO CARATTERIZZATE DA UNA ABNORME PRODUZIONE DI CELLULE, MATURE O IMMATURE DELLE LINEE MIELOIDI:

- GRANULOMONOCITICA
- PIASTRINICA
- ERITROCITICA

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

DEFINIZIONE: malattia neoplastica che origina nella cellula staminale emopoietica orientata in senso mieloide

INCIDENZA LAM 3,5 casi/ 100.000 abitanti

FREQUENZA : AUMENTA CON L'ETA'
 ↓ le LAM costituiscono la quasi totalità delle LA dell'anziano

PREDISPOSIZIONE GENETICA (?)

SECONDARIE AD ESPOSIZIONE A PESTICIDI, FARMACI, RADIAZIONI, etc.

DIAGNOSI LA

MORFOLOGICA: colorazioni panottiche di strisci di sangue periferico (blasti >10%) e di midollo osseo (blasti >20%)

CITOCHIMICA: evidenza di attività enzimatiche e/o presenza di particolari sostanze ritenute specifiche per alcuni tipi cellulari

IMMUNOLOGICA: evidenza di marker di superficie e/o citoplasmatici specifici per un lineage e/o per alcuni stadi di differenziazione cellulare mediante impiego di anticorpi monoclonali

CITOGENETICA e MOLECOLARE: evidenza di anomalie cromosomiche e genetiche che caratterizzano sottotipi a diversa prognosi e terapia

LEUCEMIE ACUTE "DE NOVO" O PRIMARIE

LEUCEMIE ACUTE SECONDARIE ALL'ESPOSIZIONE AD AGENTI LEUCEMOGENI

LEUCEMIE ACUTE SECONDARIE ALL'EVOLUZIONE DI UNA SMD

Le LA de novo hanno prognosi migliore rispetto alle secondarie. Fra le LA secondarie particolare importanza hanno quelle che conseguono alla terapia di una precedente neoplasia. Tutte le LA secondarie hanno estese e marcate alterazioni del genoma, con alterazioni cromosomiche multiple e complesse

**CLASSIFICAZIONE FAB
 DIAGNOSI MORFOLOGICA**

- esame di strisci di sangue periferico e di strisci di midollo osseo con una conta differenziale di 500 cellule
- LA : blasti midollari > 30% (sola eccezione LA promielocitica in cui non sempre i blasti raggiungono il 30%)



- LEUCEMIE ACUTE NON LINFOBLASTICHE
 CLASSIFICAZIONE FAB**
- M0** MIELOBLASTICA INDIFFERENZIATA
 - M1** MIELOBLASTICA SENZA SEGNI DI MATURAZIONE
 - M2** MIELOBLASTICA CON SEGNI DI MATURAZIONE
 - M3** PROMIELOCITICA
 - M4** MIELOMONOCITICA
 - M5** MONOBLASTICA
 - M6** ERITROBLASTICA
 - M7** MEGACARIOBLASTICA

REAZIONI CITOCHIMICHE DI PIU' FREQUENTE IMPIEGO NELLA DIAGNOSI DELLE LAM

	RISULTATO	FAB
MIELOPEROSSIDASI - MPO	-	MO, M7
EQUIVALENTI		
SUDAN NERO - SBB	+	M1, M2, M3, M4
CLOROACETATO-ESTERASI - CAE	+	M2, M3, M4
ESTERASI NON SPECIFICA - NSE	+	M5, M4
FOSFATASI ACIDA - FA	+	M6, M5
PAS - acido periodico di Schiff	+	M6, M5 (±)

Table 4.1.1.1. - WHO classification of AMLs⁵

Group	Characteristics	Diagnosis	ICD-O-3 code
I	AML with recurrent cytogenetic abnormalities	AML with t(8;21) or positive AML1/ETO	9896/3
		Promyelocytic AML [t(15;17) and variants]	9864/3
		AML with inv(16), or t(16;16) AML with 11q22 abnormalities	9871/3 9897/3
II	AML with multilineage dysplasia, with or without previous myelodysplastic syndrome; ≥20% blasts in bone marrow and dysplasia in ≥50% of cells in at least two lineages	AML with multilineage dysplasia	9895/3
III	AML after prior chemotherapy or radio therapy	Therapy-related AML	9920/3
IV	AMLs that do not fit in the above groups and that can be characterized by only cytological or immunophenotypic features	Minimally differentiated AML (M0)	9872/3
		AML without maturation (M1)	9873/3
		AML with maturation (M2)	9874/3
		Acute myelomonocytic leukaemia (M4)	9867/3
		Acute monoblastic/monocytic leukaemia (M5)	9891/3
		Acute erythroid leukaemia (M6) includes erythroleukaemia (erythroid/myeloid) and pure erythroid leukaemia	9840/3
		Acute megakaryoblastic leukaemia (M7) includes AML/transient myeloproliferative disorder in Down syndrome	9910/3
Acute basophilic leukaemia	9870/3		
Acute panmyelosis with myelofibrosis	9931/3		
Myeloid sarcoma (chloroma, granulocytic sarcoma)	9930/3		

Marker di piu' frequente riscontro nella caratterizzazione immunofenotipica delle LAM

FAB	ANTICORPI MONOCLONALI
MO	CD34, CD13 e/o CD33, HLA-DR anti-MPO
M1, M2	CD11, CD13, CD33, MLA-DR
M3	CD19, CD33
M4, M5	CD11, CD13, CD33, CD14, HLA-DR, CD68
M6	Glicoforina, HLA-DR, Ag ABH
M7	CD41, CD42a, CD42b, CD61

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE SUBACUTE

"SINDROMI MIELODISPLASTICHE"

Malattie primitive e clonali dell'emopoiesi, eterogenee per caratteristiche biologiche, cliniche e di durata, che hanno come comune denominatore la displasia dell'emopoiesi, cioè alterazioni della forma, della proliferazione e delle funzioni delle cellule emopoietiche.

GRUPPI DI RISCHIO IN RELAZIONE ALLE CARATTERISTICHE CITOGENETICHE

FAVOREVOLE	INTERMEDIO	SFAVOREVOLE
t(8;21)	normale	del(5q)/-5
Inv16	+8	del(7q)/-7
del(16q)	+6	t(9;22)
t(15;17)	11q23	3q,9q,11q,20q 21q, 17p
	+21	t(6;9)
	+ 22	cariotipo complesso (≥3 anomalie non correlate)
	del(12p)	
	∇	

CARATTERISTICHE GENERALI DELLE SMD

ANEMIA di grado variabile, normocitica o macrocitica, con anomalie non specifiche degli eritrociti, reticulocitopenia, sideremia elevata e, talora, bilirubina non coniugata lievemente aumentata (eritropoiesi inefficace)

PIASTRINE ridotte o normali, raramente aumentate, con anomalie morfologiche e funzionali non specifiche

LEUCOCITI normali o ridotti o aumentati, con o senza granulocitopenia, con o senza anomalie morfologiche e funzionali non specifiche dei granulociti neutrofili. Il numero dei monociti può essere aumentato. Possono essere presenti blasti in periferia

SMD: CARATTERISTICHE GENERALI

MIDOLLO: ipercellulare (talora normo o ipocellulare) con o senza fibrosi.

DISERITROPOIESI costante, con o senza sideroblasti a corolla.

TROMBOCITOPOIESI e GRANULOCITOPOIESI displastiche.

Possibile aumento di PRECURSORI ATIPICI o di BLASTI

CARIOTIPO : spesso alterato, con interessamento più frequente dei cromosomi 5, 7, 8.

MIELODISPLASIE ACQUISITE, REVERSIBILI, NON CLONALI, SECONDARIE A:

- ⇒ DEFICIT VITAMINICI (B12, FOLATI)
- ⇒ FARMACI
- ⇒ ALCOOL
- ⇒ INFEZIONI
- ⇒ MALATTIE CRONICHE

MIELODISPLASIE o DISPLASIE EMOPOIETICHE

- ⇒ COSTITUZIONALI
- ⇒ ACQUISITE, REVERSIBILI, NON CLONALI
- ⇒ ACQUISITE, IRREVERSIBILI, CLONALI

MIELODISPLASIE ACQUISITE, IRREVERSIBILI, CLONALI, SECONDARIE A:

- ⇒ agenti ignoti, non riconosciuti (invecchiamento)
 - ⇒ esposizione a mutageni iatrogeni (chemioterapia, radioterapia)
 - ⇒ esposizione a mutageni ambientali, lavorativi, ecc.
- * queste forme costituiscono il gruppo delle SMD propriamente dette

MIELODISPLASIE COSTITUZIONALI:

- SINDROME DI FANCONI
- ANEMIE DISERITROPOIETICHE CONGENITE

CLASSIFICAZIONE DELLE SMD

- ⇓ ⇓
- ARSC:** ANEMIA REFRAATTARIA CON SIDEROBLASTI A COROLLA
 - AR :** ANEMIA REFRAATTARIA
 - AREB:** ANEMIA REFRAATTARIA CON ECCESSE DI BLASTI
 - AREB-†:** ANEMIA REFRAATTARIA CON ECCESSE DI BLASTI IN TRASFORMAZIONE
 - LMMoC:** LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA

Table 4.2.1. - Sub-classification and coding of MDS*

Diagnosis	Blood		Bone marrow		ICD-O-3 code
	Blasts (%)	Blasts (%)	Blasts (%)	Ringed sideroblasts (%)	
Refractory anaemia ^a	<1	<5	<15	<15	9980/3
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia ^a	<1	<5	<15	<15	9981/3
Refractory anaemia with ringed sideroblasts	<1	<5	>15	>15	9982/3
Refractory anaemia with excess of blasts	<5	5-19	Variable	Variable	9983/3
5q- chromosome abnormality syndrome MDS, unclassifiable	<1	<5	<15	<15	9989/3 9989/3

^aIn refractory anaemia, dysplasia is present in one lineage only: the erythroid line.
^bIn refractory cytopenia with multilineage dysplasia, dysplasia is present in at least 10% of the cells of at least two myeloid lines.

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

DEFINIZIONE



SINDROME MIELOPROLIFERATIVA CRONICA, DERIVATA DALLA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA DELLA CELLULA STAMINALE TOTIPOTENTE E CARATTERIZZATA DA UNA PREVALENTE IPERPLASIA DELLA LINEA GRANULOCITARIA

SINTESI DEL DECORSO DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

	sopravvivenza mediana	sopravvivenza a 5 anni	progressione verso LA
ARSC	>6 aa.	70%	<10%
AR	5 aa	50%	20%
LMMc	2,5 aa.	20%	30-40%
AREB	1,2 aa	<5%	40-50%
AREB-T	0,6 aa.	<1%	> 50%

LMC : EPIDEMIOLOGIA

- PIU' FREQUENTE NEL SESSO MASCHILE
- INCIDENZA MAGGIORE IV e V DECENNIO DI VITA
range : 25-60 anni
rara nel bambino

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

- LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
- POLICITEMIA VERA
- TROMBOCITEMIA ESSENZIALE
- MIELOFIBROSI IDIOPATICA CON METAPLASIA MIELOIDE

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA EZIOPATOGENESI

Caratterizzata da uno specifico rimaneggiamento del genoma : traslocazione reciproca di una parte delle braccia lunghe del cromosoma 9 (9q) e di una parte delle braccia lunghe del cromosoma 22 (22q)



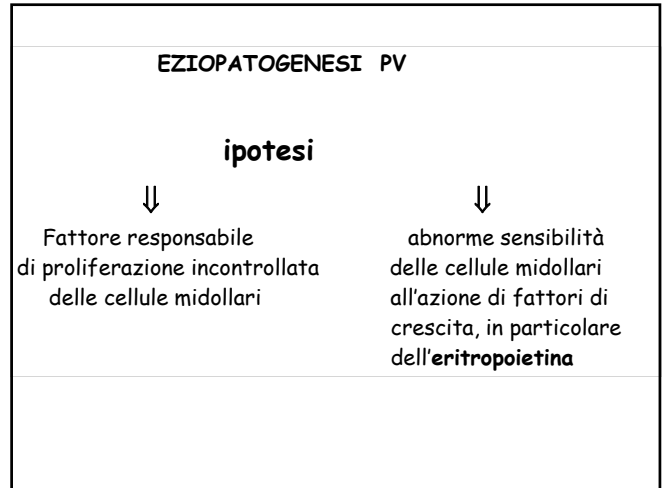
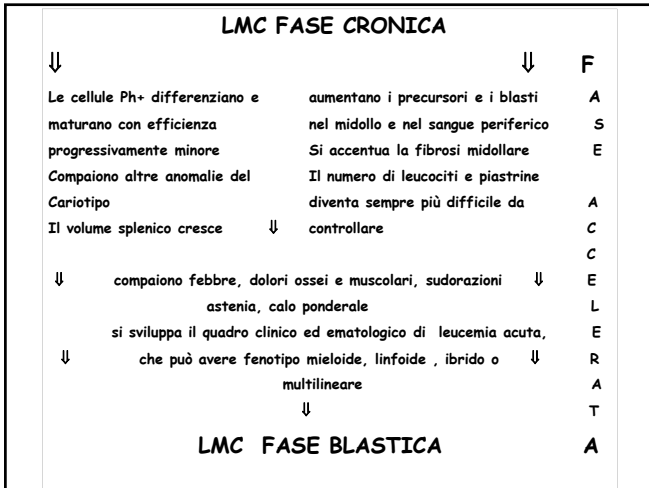
accorciamento cromosoma 22

CROMOSOMA PHILADELPHIA



formazione di un nuovo gene sul Ph1





LMC : FORMULA LEUCOCITARIA

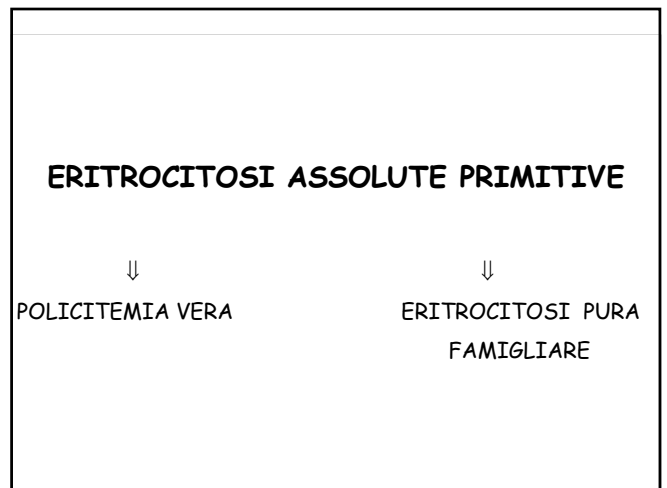
- prevalgono i granulociti neutrofili maturi senza anomalie morfologiche significative
- Elementi immaturi della serie granulocitaria neutrofila
→ mieloblasti, promielociti, mielociti, metamielociti
- possibile aumento percentuale di eosinofili, monociti e in particolare dei basofili



POLICITEMIA VERA (PV)

DEFINIZIONE:

Disordine proliferativo della cellula staminale totipotente, caratterizzato da un aumento della massa ematica e da splenomegalia in assenza di cause apparenti



CRITERI PER LA DIAGNOSI DI PV

CRITERI MAGGIORI

A1 : massa eritrocitaria aumentata

> 36 ml/Kg maschio

> 32 ml/Kg femmina

A2 : saturazione arteriosa O₂ > 92%

A3 : splenomegalia palpabile

A4 : marker di clonalità (cariotipo anomalo, etc.)

DECORSO DELLA PV

FASE ASINTOMATICA

eritrocitosi

↓

FASE ERITROCITOSICA

eritrocitosi(piastrinosi,
leucocitosi) splenomegalia,
trombosi, emorragia,
prurito

↓

↓

FASE " SPENTA"

crasi ematica stabile
nessuna terapia

↓

METAPLASIA MIELOIDE

anemia, piastrinosi o
piastrinopenia, leucocitosi
↑ splenomegalia, febbre,
calo ponderale

↓

LEUCEMIA ACUTA

LAM o altri tipi di LA

POLICITEMIA VERA: DIAGNOSI

CRITERI MINORI

B1 TROMBOCITOSI (>400 × 10⁹/L)

B2 LEUCOCITOSI (> 12 × 10⁹/L)

B3 FOSFATASI ALCALINA LEUCOCITARIA ↑

B4 ↑ B12 SIERICA : > 900 pg/ml

QUADRO CLINICO PV

Cefalea, prurito, acufeni, vertigini, scotomi, acrocianosi,
parestesie, trombosi

CAUSE DI MORTE

CARDIOVASCOLARI

Trombosi arteriose (IMA)
Trombosi venose(ictus, embolia
trombosi splancnica)

EMORRAGICHE

intestinali
cerebrali

NEOPLASIE

LAM
Ca mammella
Ca colon
Ca polmone

ALTRE

mielodisplasia
mielofibrosi

POLICITEMIA VERA : DIAGNOSI

La diagnosi di PV può essere posta quando sono soddisfatti contemporaneamente:

>3 CRITERI A

oppure

> quando sono presenti i CRITERI A1 e A2 e 2 CRITERI B

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

DEFINIZIONE

Malattia clonale caratterizzata da iperplasia megacariocitaria e da trombocitosi periferica

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE EZIOPATOGENESI

⇒ Proliferazione incontrollata, clonale della cellula staminale totipotente a prevalente differenziazione megacariocitaria

⇒ ipersensibilità delle CFU-Meg ai fattori di crescita

TROMBOCITOSI SECONDARIE (TS) ⇒

- SPLENECTOMIA o AGENESIA SPLENICA ↓↓
- NEOPLASIE (soprattutto polmonari) ↓↓
- INTERVENTI CHIRURGICI ↓↓
- MALATTIE RENALI CRONICHE ↓↓
- FASE POST-EMORRAGICA ↓↓
- SIDEROPENIA DA SANGUINAMENTO CRONICO ↓↓
- INFEZIONI ↓↓

Condizioni di trombocitosi transitoria

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE EPIDEMIOLOGIA

⇒ ETA' MEDIA : 50 ANNI

⇒ SESSO : uguale rapporto M/F

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI TE

- piastrinosi : > 600 X 10⁹/l
- Hb normale e massa eritrocitaria normale
- assenza del Cromosoma Philadelphia
- Iperplasia megacariocitaria
- Assenza di fibrosi midollare
- Reazione leucoeritroblastica
- splenomegalia
- assenza di altre cause di trombocitosi

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

SANGUE PERIFERICO

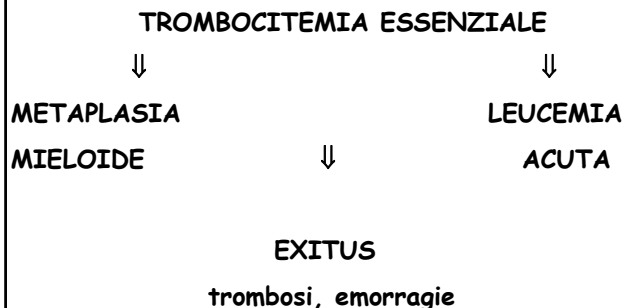
-piastrinosi : > 600 x 10⁹/L

-STRISCIO PERIFERICO: aggregati piastrinici, piastrine con alterazioni morfologiche (megaplastrine con granulazioni), frammenti megacariocitari

-Nel 50% dei casi modesta leucocitosi con piccola percentuale di mielociti e metamielociti; modesta basofilia

-Anemia (se presente) microcitica, ipocromica, iposideremica (per stitico ematico, soprattutto gastrointestinale)

EVOLUZIONE



MIELOFIBROSI IDIOPATICA CON METAPLASIA MIELOIDE

DEFINIZIONE

SINDROME MIELOPROLIFERATIVA CRONICA CARATTERIZZATA DA:

- FIBROSI MIDOLLARE
- PRESENZA NEL SANGUE PERIFERICO DI ELEMENTI IMMaturi DELLA LINEA GRANULOCITARIA ED ERITROBLASTICA
- SPLENOMEGALIA (METAPLASIA MIELOIDE PREVALENTEMENTE SPLENOEPATICA)

STRISCIO PERIFERICO

- spiccata anisopoichilocitosi
- numerosi dacriociti
- Emazie pinzettate (pinned red cells)
- Elementi con punteggiature basofile
- eritroblasti orto e policromatici

MIELOFIBROSI ⇒ PATOGENESI

↓ IPERSENSIBILITA' DEI PRECURSORI GRANULOCITARI E MEGACARIOCITARI AI FATTORI DI CRESCITA

MIELOFIBROSI ⇒ SANGUE PERIFERICO

- leucocitosi neutrofila con piccola percentuale di mielociti e promielociti e talvolta di blasti (1-5%)
- neutrofili con anomalie morfologiche nucleari
 - iposegmentazione
 - ipersegmentazione
 - anomalia di Pelger-Huet e granulazioni abnormi
- frequente modesta basofilia
- neutropenia (15% dei casi)

SANGUE PERIFERICO

⇒ **ANEMIA**

- **NORMOCROMICA, NORMOCITICA :**
- insufficienza midollare ed eritropoiesi inefficace
- espansione del volume plasmatico
- sequestro splenico
- **EMOLITICA**
- **MACROCITICA:**
- consumo di folati per ↑ ematopoiesi

MIELOFIBROSI IDIOPATICA

CLASSIFICAZIONE IN STADI

CELLULARITA' ↓ ↓ GRADO DI FIBROSI

STADIO I : ipercellularità trilineare , aumento dei megacariociti, incremento focale fibre reticolari

STADIO II : midollo ipocellulare, scomparsa componente adiposa, ispessimento del reticolo

STADIO III: midollo ipocellulare, ispessimento del reticolo, comparsa del collagene, neogenesi ossea

STADIO IV : marcata ipocellularità, fibrosi diffusa, incremento della neogenesi ossea

MIELOFIBROSI IDIOPATICA**CITOCHIMICA**

FOSFATASI ALCALINA LEUCOCITARIA



SCORE



NORMALE o AUMENTATO

**MIELOFIBROSI IDIOPATICA
CON METAPLASIA MIELOIDE**LEUCEMIA ACUTA
(10-15%)EXITUS
(trombosi, emorragie)

Femmina nata nel 1923. Esente ticket cod 048, vivente

1.o ricovero chirurgia 2 / 11 / 2002

Diagnosi di ricovero :Versamento pleurico bilaterale.
SDO 1749 + 428.0
19 11 2002 8541 Mastectomia semplice monola
19 11 2002 8521 Asportazione locale di lesi

2.o ricovero chirurgia 2 / 12 / 2002

Diagnosi di ricovero:NEOPLASIA MAMMELLA DX E SX :
SDO 1749 + 428.0
. 6 12 2002 8541 Mastectomia semplice monola
12 12 2002 9169 Altri esami microscopici

3.o ricovero pneumologia 20 / 01 / 2003

Diagnosi di ricovero Sosp TEP in pz con K mammario e ripetizioni multiple
:
. 4280 INSUF CARD CONGESTIVA
4512 TROMBOFLEB ARTI INF SAI

Diagnostica per immagini

MAMMOGRAFIA BILATERALE ED ECOGRAFIA MAMMARIA BILATERALE 06/11/02

Mammella destra pressochè occupata in toto dal almento tre grossolane masse a margini policiclici adiacenti ed in parte sovrapposte di 7 cm,11 cm e 4 cm, ecograficamente disomogenee, a margini ben delineati, con aspetto "cerebroide".
Immagine analogo con margini maggiormente irregolari e policiclici si apprezza a sin di circa 2 cm in sede sovra-parareolare esterna.
Negativi TAC colonna ECT fegato. Dubbio Rx torace a gennaio 2003 (versamento pleurico, addensamento) poi negativo

1.o referto istologico 21 / 11 / 2002

MATERIALE INVIATO 1) Neoformazione (tutta la mammella) mammella dx. 2) Neoformazione mammella sn.

DIAGNOSI MACROSCOPICA

1) Perviene fissata mammella non orientabile, senza cavo ascellare, delle dimensioni di 25x20x8 cm. con capezzolo normoestroflesso. Al taglio è presente una neoformazione delle dimensioni di 14x11 cm. che si presenta polilobata, in parte cistica a contenuto emorragico. La neoformazione occupa tutta la mammella e sembra non infiltrare la cute. La neoformazione è posta a 1 cm. dal margine profondo.

2) Perviene fissato e frammentato parenchima mammario, non orientabile, nel complesso di 11x7x2 cm. sovrastato da losanga cutanea di 3.5x1 cm.

Al taglio si evidenzia un'area nodulare biancastra del diametro massimo di 0.8 cm. (A) non valutabili i rapporti di questa con i margini di resezione. Altra area vegetante del diametro massimo di 2 cm. (B) è presente ed è posta a 3 cm. dal lembo cutaneo e 1.5 cm. da un margine laterale.

DIAGNOSI CODIFICATA

Sede 1749 MAMMELLA
Risp 84803 ADENOCARCINOMA MUCINOSO
NEOPLASIA BEN DIFFERENZIATA (GRADO 1)
Sede 1749 MAMMELLA
Risp 80503 CARCINOMA PAPILLARE
NEOPLASIA MEDIAMENTE DIFFERENZIATA (GRADO 2)

DIAGNOSI IN CHIARO

1) - Voluminoso adenocarcinoma mucinoso G1 secondo Eston e Ellis.
- Aree emorragiche interstiziali. - Cute non infiltrata.
- Margini non infiltrati. - Capezzolo non infiltrato.
- Adenosi e malattia cistica nello scarso tessuto adiacente la neoplasia.
- Assetto recettoriale per estrogeni positivo nel 70% degli elementi.
- Assetto recettoriale per progesterone positivo nel 10% degli elementi.
- La frazione proliferante (KI 67) è pari al 2%.
Immunoreattività di membrana per Her/2 neu (DAKO Herceptest) negativa.

2A) - Ectasia cistica duttale e fibrosi interstiziale.

2B) - Degenerazione in carcinoma papillare G1-2 di voluminoso papilloma intraduttale. - Focale, iniziale area di infiltrazione interstiziale.

- Estese aree periferiche di carcinoma lobulare in situ G2 adiacenti.

2.o referto istologico 09/12/02 1) Mammella sinistra- Mastectomia sec. Madden. 2) Linfonodi del I livello. - K Mammella sn.

1) - Nel parenchima mammario circostante all'area di tumorectomia, focolai residui di malattia fibrocistica con iperplasia duttale atipica.
- Nell'area di tumorectomia è presente reazione cicatriziale fibroblastica con alcune cellule giganti e modesta flogosi cronica. - Presenza di dotti mammari ectasici. - Cute e capezzolo indenni da infiltrazione neoplastica. - Indenni i margini di resezione chirurgica.

2) - Cinque linfonodi indenni da metastasi con iperplasia reattiva e istiocitosi dei seni

Caso complesso in malattia fibrocistica:

da una parte c'è una morfologia con codice maggiore ma a basso grado. Il tumore è di dimensioni ragguardevoli e non infiltra la cute dall'altra una morfologia a codice minore in ICD-9, a maggiore grado e con compresenza di ca lobulare in situ. C'è la retrazione del capezzolo ma non sostenuta da infiltrazione neoplastica (sarebbe stato un cT4 non confermato) La stadiazione, presa sulla base di accertamenti anche successivi al ricovero . Certamente è NOMO.

M-8480/3 è l'Adenocarcinoma mucinoso (che nella mammella ha prognosi migliore)

M-8503/3 è l'Adenoca intraduttale papillare invasivo, cui va ricondotta la 2.a lesione invasiva; ma va utilizzato il codice morfologico M-8522/3 (Ca duttale infiltrante e lobulare in situ), in quanto più informativo (il ca papillare è una variante del carcinoma duttale, non va usato 8050/3)

Registrare i 2 casi (ambidue le mammelle)

Per l'incidenza utilizzare il TNM maggiore (l'Adenocarcinoma mucinoso); se il secondo tumore avesse avuto linfonodi positivi, si sarebbe dovuto prendere quello.

Indicare il tumore come bilaterale.

Annotare profilo recettoriale e IC

Da rilevare come la SDO presenti un errore di codice di malattia e di trattamento

CASO 1 - Femmina di anni 47

Biopsia 21/02/2001 (A.Biopsia superiore centrale sx B.Biopsia superiore centrale sx. C.Biopsia superiore centrale sx vicina areola. D.Biopsia superiore centrale più vicina al pettorale):

A) B) Frammenti di tessuto mammario con microcalcificazioni intraduttali e isolati dotti con carcinoma duttale in situ moderatamente differenziato di tipo solido e comedonico C) Frammenti di tessuto mammario con microcalcificazioni intraduttali. D) Frammenti di tessuto mammario in cui si repertano rarissimi dotti, con carcinoma duttale in situ moderatamente differenziato di tipo solido e rare cellule atipiche inglobate in materiale ematico.

Mastectomia sinistra 26/03/2001: Carcinoma duttale in situ, multifocale, scarsamente differenziato, di tipo solido e comedonico (prelievi A,A3). Il tessuto mammario residuo e circostante mostra focolai di iperplasia fibroadenomatoida, microcalcificazioni intraduttali e flogosi cronica granulomatosa gigantomitotica reattiva. I tessuti cutanei, il capezzolo, l'areola ed i margini di resezione non sono interessati dalla neoplasia

Biopsia 03/11/2003 (Losanga di cute mammaria contenente neoformazione nodulare linfonodo ascellare. Punto nel margine mediale. Paziente con pregressa mastectomia per carcinoma nel 2001, Losanga cutanea di cm. 5x2 comprendente punto di repere come da indicazione del chirurgo. Al taglio nel tessuto sottocutaneo si reperta area giallo-biancastra di consistenza aumentata di cm. 1,5 di asse maggiore. Si esegue un prelievo per estemporanea):

Tessuti cutaneo e muscolare scheletrico infiltrati da carcinoma scarsamente differenziato, morfologicamente compatibile con sede primitiva mammaria. La neoplasia e' presente in corrispondenza del margine profondo di resezione e di a quelli laterali.

Recettori per ESTROGENI (MoAb 6F11): 90%. Recettori per PROGESTERONE (MoAb 1A6): 02%. Attivita' citoproliferativa (MoAb MIB-1): 20%. p53 (MoAb D07): 03%. c-erbB2 (MoAb CB11) score: 1+.

04/11/2003 El pacchetto linfonodale sinistro: metastasi di carcinoma verosimilmente mammario (5/5)

Da Lettera ricovero in divisione Oncologica (**13/11/2003**): "Paziente sottoposta a mastectomia semplice nel marzo 2001, per carcinoma duttale in situ multifocale, di tipo comedonico. Successivo intervento di ricostruzione mammaria. Comparsa di nodulo di circa 1 cm in stretta prossimità della cicatrice chirurgica, recentemente asportato. La diagnosi istologica è compatibile con carcinoma infiltrante scarsamente differenziato, di origine mammaria, recettori estrogenici positivi (90%), Mib1 20%, esteso a 1 mm dal margine chirurgico e con linfangiosi. Interessamento secondario di 5 linfonodi ascellari asportati, con estensione i tessuti perinodali.

Orientamento diagnostico: recidiva cutanea e sottocutanea della parete toracica di eteroplasia mammaria.

Ultimo follow-up in data **22/06/05**: non segni di ripresa di malattia.

Problemi proposti: considerare il caso incidente nel 2001 e recidiva 2003 (ma in questo caso non rientrerebbe nell'incidenza in quanto diagnosticato come carcinoma in situ) o incidente nel 2003 perchè diagnosticato come infiltrante?

La definizione istologica del tumore, per quanto esaustiva se su pezzo operatorio, non può essere considerata valida al 100 %, come la storia clinica di questo caso insegna.

Lo scenario deve essere valutato in base ai seguenti criteri:

** congruenza della diagnosi istologica*

** congruenza di sede*

** valutazione clinica.*

Congruenza della diagnosi istologica

Nel caso il 1° ed il 2° tumore per morfologia e grading sono corrispondenti.

Però la migliore definizione di tumore in situ è quella data dal fatto che l'approccio terapeutico chirurgico sia risolutivo nel tempo, perché non vi è stata possibilità di diffusione extra organo.

Congruenza di sede.

Nel caso il tumore è insorto su cicatrice chirurgica, il che fa propendere per una ripresa di malattia da un focolaio rimasto in situ, dato che è stata effettuata una mastectomia.

Se fosse stata effettuata una quadrantectomia, sarebbe stata possibile l'insorgenza su mammella residua e quindi sarebbe stato un caso diverso (anche se potenzialmente correlabile a mancata diagnosi e trattamento, data la possibile multifocalità della lesione cancerosa)

Valutazione clinica

La definizione di recidiva, o di ripresa di malattia, esclude la separazione tra la storia del 2001 e quella del 2003, e tale valutazione non è confutabile dai registri, se non a seguito di prove incontrovertibili.

Il caso va quindi considerato come caso incidente nel 2001 da classificare /3 nel 2001 (riclassificare da /2 a /3 nel 2001 se già stato registrato).

Trattandosi di periodo a scavalco tra 2 cicli diversi di Cancer Incidence, il problema sta se il primo periodo fosse stato già chiuso (invio allo IARC).

Si ritiene che la riclassificazione debba comunque essere operata sulla casistica anche pregressa, perché la banca dati è unica e vive nel tempo.

Buona regola è che i dataset inviati (a IARC o altri soggetti) siano archiviati in modo univoco e non cancellabile e non vengano più toccati: servono per controllare i dati inviati e non per la Banca dati.

Se non si facesse così e l'incidenza venisse attribuita al 2003, la sopravvivenza verrebbe alterata in maniera significativa

L'informazione raccolta è esaustiva. Sarebbe stato utile sapere se la prima diagnosi è stata posta a seguito di screening

Donna nata nel 1920.
A marzo 1998, resezione segmentaria del trasverso. Neopl. di 12 cm

Adenocarcinoma scarsamente differenziato con diffuse aree necrotiche che infiltra la parete del viscere a tutto spessore e giunge in prossimità della tonaca sierosa, senza infiltrarla. Dal tessuto adiposo periviscerale si isolano n. 8 linfonodi, indenni da infiltrazione neoplastica.
SDO 153.9

A novembre 1998 resezione massa ileo-pelvica.
Colon con vasta area di ulcerazione ed ispessimento interessante la parete a tutto spessore fino ad estrinsecarsi a livello peri-colico in una massa di aspetto a "carne di pesce" del diametro di 7,5 cm.
Carcinoide maligno ulcerato. Struttura della neoplasia con aree a tipo adenocarcinoma G 3 e aree di tipo trabecolare con cellule monomorfe. - Positività degli elementi neoplastici sia per il pool delle citocheratine e per NSE con maggiore positività per le prime. Negatività per LC e cromogranina. 7 linfonodi negativi
SDO 153.9

Quesiti: Sono o non sono 2 distinti tumori? Perché?

L'Adenocarcinoma è M-8140/3 (gruppo 3 IARC 2004)
Il Carcinoide maligno è M-8240/3 (gruppo 4 IARC 2004)

Sono 2 tumori metacroni che entrano ambedue in incidenza

Femmina nata nel 1929, deceduta nel 2004

1° ricovero 4/10/1995 Chirurgia

Accettazione: subocclusione

Colonscopia con biopsia: Adenocarcinoma G2

Intervento di Emicolectomia dx con reperimento di neoplasia della flessura epatica

Istologico:

Adenoca G2 P3 alla flessura epatica (Stadio III C di Dukes)

Linfoma maligno B a piccole e medie cellule tipo MALT (a bassa malignità) dell'ileo

Su 19 linfonodi, 18 con linfoma, di cui 1 con metastasi di Adenocarcinoma

Indagini radiologiche: non linfonodi patologici sulle altre stazioni.

Seguono diversi ricoveri nel 1996 con SDO 153.2.

La paziente viene trattata per l'Adenocarcinoma, ritenuto prioritario.

Ricovero 21/3/2000 Medicina

Riscontro di Leucemia Linfatica Cronica a cellule B. GB 20600 Linfociti 15400

Diagnosi ematologica su sangue periferico: quadro compatibile con LLC-B.

Non terapie per patologie concomitanti (diabete grave).

SDO 204.10

Nel 2002 Ca spinocellulare G2 della Cute arto inferiore (non considerare per il lavoro)

Decede nel 2004 per diabete. Codice aggiuntivo 204.1

Quesito: quali casi entrano in incidenza?

I 4 aspetti salienti sono:

- la sincronicità del linfoma, reperito occasionalmente, e dell'adenocarcinoma.

- il fatto che il linfoma abbia invaso le strutture linfatiche tributarie dell'organo non ne fa un linfoma nodale; solo se altre stazioni fossero state coinvolte il linfoma era nodale. La differenza tra nodale ed extranodale si gioca sul coinvolgimento di linfonodi non tributari dell'organo colpito, e in questo caso dal tipo di linfoma.

- il linfoma MALT trova una adeguata collocazione nell'ICDO-3 (MALT=Mucosa associato), mentre era di difficile classificazione in precedenza in quanto con diverse morfologie. Il SEER lo vede come trasformazione del M-9640/3 (linfoma a grandi cellule), ma in questo caso il linfoma è misto a piccole e medie cellule (differenziazione intermedia); nella tabella sono indicate le due possibilità.

-l'insorgenza della LLC a cellule B pone qualche problema, anche alla luce delle linee guida di registrazione. Se è vero che non risultano essere state colpite sedi linfonodali, il numero di linfociti non è così alto. Si ricorda che nella LLC la diagnosi ematologica su sangue periferico è possibile anche grazie ad alcuni elementi caratteristici (ombre di Gumprecht, spesso riportate nell'emocromo); in questo caso è sostenuta anche dall'immunofenotipo. Viene registrata ma non è un nuovo caso incidente, perché

-- è malattia sistemica

-- dello stesso gruppo

-- con lo stesso grado

Storia precedente	62 F Novembre 2002 biopsia canale anale E.I. carcinoma squamo cellulare canale anale Trattamento RT-CT
SDO	Giugno 2007 SDO con diagnosi: TUMORI MALIGNI DEL COLLO DELL'UTERO (CERVICE UTERINA) - TUMORI MALIGNI DELLA CERVICE UTERINA, NON SPECIFICATA Procedure: biopsia vaginale- biopsia canale cervicale Novembre 2007: Diagnosi principale:TUMORI MALIGNI SECONDARI DI ALTRE SEDI SPECIFICATE - TUMORI MALIGNI SECONDARI DI ALTRE SEDI SPECIFICATE diagnosi secondaria: TUMORI MALIGNI DEL CORPO DELL'UTERO - TUMORI MALIGNI DEL CORPO DELL'UTERO,ECCETTO L'ISTMO- procedure: Isterectomia radicale, annessiectomia, asportazione linfonodi lomboortici
An. Patologica	Giugno 2007 : E.I.carcinoma a cellule squamose scarsamente differenziato infiltrante Novembre 2007:adenocarcinoma endometriode scarsamente differenziato con aspetti tubulo papillari e a cellule chiare, infiltrante il miometrio e lo stroma della cervice.
Mortalità	no
Imaging	Ottobre2007 RMN addome inf: estesa area di alterato segnale in possibile rapporto a processo neofornato, nel contesto della cavità endometriale...con infiltrazione miometrio sup al 50%
Altre notizie	Riferita in ANAMNESI intervento di conizzazione con istologia negativa

Tumori registrati	2	Quesito: concordate?
Tumori incidenti	2	
Data(e) di diagnosi	novembre2002 Ottobre 2007	
Base(i) di diagnosi	7 istologica	
Sede(i) ICDO3	C 21.1 C54.1	
Sede(i) in chiaro	Canale anale Corpo uterino endometrio	
Morfologia(e) ICDO3	M-8070/3 M-8380/3	
Morfol. In chiaro	Carcinoma squamocellulare Carcinoma endometriode	
Grading ICDO3	- G3	

Tumori registrati	2	<i>Manca la cervice del 2007: Se nulla dice che trattasi di estensione dal canale anale è un altro caso</i>
Tumori incidenti	2	
Data(e) di diagnosi	novembre 2002 Ottobre 2007	
Base(i) di diagnosi	7 istologica	
Sede(i) ICDO3	C 21.1 C54.1	
Sede(i) in chiaro	Canale anale Corpo uterino endometrio	
Morfologia(e) ICDO3	M-8070/3 M-8380/3	
Morfol. In chiaro	Carcinoma squamocellulare Carcinoma endometrioido	
Grading ICDO3	- G3	

Maschio nato nel 1925, deceduto nel 1995

1.o ricovero 7/6/1988 Medicina

Viene posta diagnosi di Leucemia Linfatica Cronica.
Istologia: Linfoma maligno linfocitico ben differenziato o LLC (Kiel). Stadio I B
SDO 204.1

2.o ricovero 7/9/1995 Medicina

Accettazione: adenopatie laterocervicali in LLC

Viene prelevato linfonodo del collo.

Istologia: Linfoma a grandi cellule B (REAL). Nella diagnosi in chiaro
"Trasformazione di LLC in linfoma a grandi cellule B (sindrome di Richter)".
SDO 202.8

Decede nel 1995 con 204.1.

La sindrome di Richter, esplicitata dal patologo e condivisa dal clinico, è una nosologia non infrequente che attesta la trasformazione di un linfoma a basso grado in uno ad alto grado, confermandone esplicitamente la medesima origine cellulare (cellule B in questo caso) Nell'ICDO-3 la Leucemia Linfatica cronica a cell. B è termine associato al Linfoma a piccoli linfociti con codice M-9823/3, e correlato al Linfoma linfocitico, NAS o ben differenziato diffuso (M-9670/3). Quindi nosologicamente si tratta dello stesso caso evoluto; in base al manuale si fanno 2 registrazioni, ma solo il primo caso è incidente se c'è la stessa linea cellulare. Con le moderne indagini citogenetiche e molecolari potrebbe essere possibile riconoscere la diversità o non diversità delle linee cellulari neoplastiche. Diversa è la situazione di una leucemizzazione (LLC) di linfoma linfocitico cronico, in quanto si tratta di un problema di disseminazione ed invasione midollare. Il caso viene proposto con la doppia soluzione; il grading ha codice 6.

ICDO-1			ICDO-2			ICDO-3	
204.1	169.1	9823/3	C91.1	C42.1	9823/3	C42.1	9823/3
200.0	196.0	9640/3	C83.3	C77.0	9680/3	C77.0	9680/3

Maschio nato nel 1943

1.o ricovero 13/1/1999 Medicina DH Accettazione: anemizzazione
Biopsia ossea: Mielodisplasia. AREB con quota blastica pari al 10-12 % della cellularità totale

Ricovero 31/5/1999 Medicina DH Emocromo: Hb 8,4 PLT 78.000 GB 3700 (N 381, L 3048)

Biopsia ossea: Mielodisplasia. quota blastica pari al 20 % della cellularità totale

Ricovero 21/2/2000 Medicina DH Accettazione: Mielodisplasia in trasformazione
Biopsia ossea: Mielodisplasia. quota blastica pari al 30 % della cellularità totale, in aumento rispetto ai precedenti Presenza di riarrangiamento BCR/ABL
Segue ciclo Flanz con remissione – Consolidamento con Fludarabina- ARA-c, idorubicina
SDO 205.1

Biopsia ossea 21/12/2000: Mielodisplasia. quota blastica pari al 30 % della cellularità totale
SDO 205.1

Biopsia ossea 6/4/2001: Midollo iperplastico con quota blasti 8-10%

Biopsia ossea 17/08/2001: Midollo iperplastico con quota blasti mieloidi CD34+ nel 10-12 % della cellularità. Persistenza di malattia

Ricovero 5/11/2002 Accettazione: Diarrea in paz. con leucemia mielomonocitica
SDO 205.0

Ricovero 3/1/2003 Accettazione AREB SDO 205.00

Ricovero 28/1/2003 SDO 199.1+205.00

Decede 30/1/2003 Codice ISTAT 289.8 (mielodisplasia)

Il caso è molto complesso e controverso, come spesso capita in presenza di mielodisplasie, e le cartelle di DH erano o non recuperabili o "povere".

La domanda è se si sia o meno sviluppata leucemia.

All'inizio sicuramente c'era una mielodisplasia tipo AREB (la mielodisplasia e l'AREB hanno codici diversi).

A favore della mancata evoluzione sono: alcune accettazioni, anche terminali, e l'ISTAT di morte

A favore dell'evoluzione sono: i codici SDO, e la valutazione citogenetica di riarrangiamento BCR/ABL, che però configura una Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia positiva e non una leucemia mieloide acuta, e può essere presente nella Leucemia Linfoblastica Acuta.

C'è ancora una terza ipotesi, quella della AREB in trasformazione (AREB-t) che ha un proprio codice distinto.

Dal punto di vista dell'incidenza, con l'ICD-O-3 il problema è risolto. Dal punto di vista del controllo del trend, però, si verificherebbe in questi casi la perdita dell'informazione sulla leucemia.

Si prevede in questi casi una doppia registrazione, che consente di controllare al meglio i tassi leucemici; applicando inoltre una sottoripartizione tra LMA insorte ex-novo e LMA insorte su mielodisplasia (possibile solo nella in ICD-O-3).

Da notare il codice ICD-9 dell'AREB e della mielodisplasia, che dovrebbe rientrare tra quelle poste sotto attenzione anche nelle procedure di selezione delle SDO.

	ICDO-9	ICDO-1 T	ICDO-1 M	G	ICDO-10	ICDO-2 T	ICDO-2 M	ICDO-3 T	ICDO-3 M	G
AREB	285.0	169.1	9983/1	9	D46.2	C42.1	9983/1	C42.1	9983/3	9
AREB-t	285.0	169.1	9984/1	9	D46.3	C42.1	9984/1	C42.1	9984/3	9
Mielodisplasia NAS	289.8	169.1	9989/1	9	D46-9	C42.1	9989/1	C42.1	9989/3	9
LMA secondaria	205.0	169.1	9861/3	9	C92.0	C42.1	9861/3	C42.1	9895/3	9

Femmina nata nel 1915, deceduta nel 2002

1.o ricovero 9/11/2001 Geriatria

Accettazione: anemizzazione in gammopatia monoclonale IgM nota da tempo
Non esami precedenti
Picco monoclonale IgM-kappa. Bence-Jones positiva.
Per l'età non si esegue biopsia ossea
SDO 273.3. Chemioterapia

2.o ricovero 3/8/2002 Medicina

Comparsa di anticorpi anti-eritrociti con anemia emolitica autoimmune.
Picco biconale IgG e IgM
IgG 3325 mg/dl (aumentate) ; IgM 2495 mg/dl
Per l'età non si esegue biopsia ossea
SDO 203.0 Mieloma multiplo biconale

Decede 10/2002 con

Anemia in morbo di Waldenstrom 1 aa 11 mesi 9 giorni
Mieloma multiplo biconale 2 aa 5 mesi 30 giorni

La situazione è complicata dall'uso improprio delle definizioni nosologiche e dei codici:

- la Malattia di Waldenstrom non è una MGUS. Non è chiaro il passaggio dalla MGUS al codice 273.3 nel primo ricovero, che tuttavia va considerato come DATA DI INCIDENZA

La presenza di picchi monoclonali IgM porta subito a diagnosi differenziali tra Waldenstrom e linfoma, di solito linfoplasmocitoidi; in subordine MGUS e mieloma IgM. Il Waldenstrom aveva comportamento /1 solo nella prima edizione; nella 3.a viene correlato esplicitamente con il linfoma maligno linfoplasmocitico o linfoplasmocitoidi M-9670/3.

La clinica del Waldenstrom è diversa e non determina lesioni ossee come il mieloma IgM. Nel caso non ci sono indagini radiologiche disponibili (fatte fuori ricovero?) Sarebbe quindi da considerare caso distinto dal mieloma. In compresenza di un mieloma IgG, come è possibile sostenere che anche la componente IgM sia sostenuta da un mieloma IgM ?

Non abbiamo biopsie. Rifacendosi alle linee guida ENCR, è possibile codificare la morfologia sulla base di criteri diversi dall'istologia se:

-diagnosi sierologia : IgG >35 g/L, IgA >10g/L (mieloma), IgM >20 g/L (Waldenstrom)

-escrezione urinaria di catene leggere: > 1 gr/24 ore (mieloma)

La condizione è soddisfatta per il Waldenstrom, non per il mieloma IgG, che quindi non andrebbe considerato come tale; ma con le ultime classificazioni invece sussiste (soglia scesa a 30 g/L).

*Fino al 2003 il picco IgG poteva essere una MGUS, o in alternativa il mieloma IgG poteva essere classificato come NSE, rifiutato poi sulla base ISTAT (presente solo il 273.3).
Ora è corretto considerarlo come caso registrabile, che non entra in incidenza per le regole sui Tumori multipli (stesso gruppo morfologico - cellule B > grading 6)*

ICDO-9	ICDO-1 T	ICDO-1 M	G	ICDO-10	ICDO-2 T	ICDO-2 M	ICDO-3 T	ICDO-3 M	G
273.3	196.1	9761/1	6	C88.0	C42.0	9761/3	C42.0	9761/3	6
203.0	169.1	9730/3	6	C90.0	C42.1	9732/3	C42.1	9732/3	6

Maschio, nato nel 1952, vivente

AP 16 / 10 / 2000

NOTE / MATERIALE INVIATO

1) Linfonodo ascella sn. 2) Biopsia cutanea parete toracica (sosp. linfoma).

1) - Formazione nodulare di cm 4.5 x 3 di colorito biancastro e aspetto omogeneo al taglio, sezionata e parzialmente inclusa.
2) - Losanga di cute di cm 0.6 x 0.2 inclusa in toto.

Sede 1963 LINFONODI DELL'ASCELLA E ARTO SUPERIORE

Risp 96503 LINFOGRANULOMA DI HODGKIN

Sede 1735 CUTE DEL TRONCO

Risp 95903 LINFOMA MALIGNO

DIAGNOSI IN CHIARO

1) - Malattia di Hodgkin varietà scleronodulare a deplezione linfocitaria. Aree di necrosi dei noduli neoplastici.

- Positività degli elementi neoplastici per CD 30 e CD 15.

- Negatività per CD 20 e CD 3.

2) - Linfoma maligno B a grandi cellule diffuso (REAL 1994).

- Positività degli elementi neoplastici per CD 20.

- Elementi CD 3 positivi di accompagnamento.

- Assenza di elementi CD 30 positivi riferibili a malattia di Hodgkin.

AP 25 / 10 / 2000 NOTE / MATERIALE INVIATO

Biopsia ossea bilat.: Probabile Hodgkin su biopsia linfonodale + sosp. Linfoma

.....

Dx: 2 frustoli. Sn: 2 frustoli.

Sede 1691 MIDOLLO OSSEO

Risp 96503 LINFOGRANULOMA DI HODGKIN

DIAGNOSI IN CHIARO

Sn) - Infiltrazione midollare sub totale da malattia di Hodgkin variante scleronodulare a deplezione linfocitaria.

- Positività CD 30 degli elementi di maggiori dimensioni.

- Presenza di gruppi di elementi linfocitari CD 20 positivi, in parte diffusi, in parte riuniti anche se non in forma nodulare propria, nel 8 - 10% della cellularità totale.

- Positività CD 3 di accompagnamento.

Dx) - Midollo normo cellulare, lievemente iperplastico.

Assenza di infiltrazione sia da malattia di Hodgkin che da linfoma B a grandi cellule.

AP 25/05/2001 NOTE / MATERIALE INVIATO

Cresta iliaca sn.: M. di Hodgking stadio IV midollare e NHL a grandi cellule B Cutaneo, esami di restaging al termine della chemioterapia.

1 Frustolo.

Sede 1691 MIDOLLO OSSEO

Risp 118 IPOPLASIA DI GRADO ELEVATO

Risp 127 ASSENTI INFILTRATI LINFODI ATIPICI

Ricovero in Chirurgia 3/4/2002

Accettazione : linfadenopatia suppurativa in progresso linfoma

Esegue biopsia

Malattia di Hodgkin varietà sclerosi nodulare. Aree di flogosi subacuta e di ascessualizzazione.

Presenza di numerosi elementi Reed Sternberg e Hodgkin positivi al CD 30.

Positività mista della popolazione linfocitaria di accompagnamento per CD20 e CD3

La codifica prevede la separazione delle due forme: sotto il profilo della morfologia sarebbe invece un solo tumore con le regole ICD-O-3, ma con le regole IARC sono due ben definiti casi incidenti.

L'immunoistochimica orienta anche sulla stadiazione effettuata sulla biopsia midollare.

Il LH infiltra (CD30+), mentre la cellularità relativa al LNH (CD20+) è bassa e non si può parlare di infiltrazione.

La successiva recidiva è limitata al LH

Il LNH è extranodale, anche a posteriori viene confermata tale localizzazione

ICDO-1			ICDO-2			ICDO-3	
201.5	196.3	9656/3	C81.1	C77.3	9667/3	C77.3	9667/3
200.0	173.5	9640/3	C83.3	C44.5	9680/3	C44.5	9680/3