

Manuale di Tecniche di Registrazione dei Tumori

a cura di **Stefano Ferretti**
Adriano Giacomini
e Gruppo di lavoro **AIRTUM**



Contributi di:

Francesco Bellù Registro tumori dell'Alto Adige-Tumorregister Südtirol
Tiziana Casetti Registro tumori Umbro di popolazione
Luigino Dal Maso CRO Aviano
Corrado Magnani Registro tumori Infantili del Piemonte
Silvia Patriarca CPO-Registro tumori Piemonte, Città di Torino
Maurizio Ponz de Leon Registro dei tumori Colorettali di Modena
Ivan Rashid Registro tumori della Provincia di Modena
Piera Vicari CPO-Registro tumori Piemonte, Città di Torino
Susanna Vitarelli Registro tumori della Provincia di Macerata

Si ringraziano:

Roberto Zanetti (Registro tumori, CPO Piemonte)
per il contributo scientifico fornito nella fase di revisione finale e per il testo introduttivo
Antonio Ponti (CPO - Centro per la Prevenzione Oncologica Piemonte)
per il contributo nella revisione delle parti relative al rapporto tra registrazione e screening

Tutti i colleghi che hanno inviato osservazioni e proposte di correzioni editoriali

Questa pubblicazione è stata realizzata nell'ambito del progetto del Centro Controllo delle Malattie del Ministero della salute dal Gruppo di lavoro sulle tecniche di registrazione dell'Associazione Italiana Registri Tumori.

Manuale di Tecniche di Registrazione dei Tumori

Copyright 2007, Inferenze Scarl, Milano

Progetto grafico e impaginazione: Impronte, Milano

Finito di stampare nel mese di dicembre 2007 presso Arti Grafiche Ancora srl Milano

INDICE

06	Glossario	25	Tracciato standard
		25	Incidenza
		26	Mortalità
09	Prefazione	28	Popolazioni
	<i>I Registri Tumori fra passato e futuro, Roberto Zanetti</i>	28	Dettaglio su alcune variabili essenziali
		29	Estensione e stadiazione
13	Capitolo 1	30	Sistema TNM
	Principi di funzionamento del Registro	31	TNM “condensato” (<i>condensed</i>)
13	Introduzione	33	Ulteriori informazioni sull'estensione e stadiazione
13	Procedure generali di registrazione	36	Terapie
14	Registri di popolazione e registri specializzati	36	Rapporti con i Registri specializzati
		37	Programmi di screening
14	Formalizzazione	41	Capitolo 3
14	Atti costitutivi		Classificazione dei casi
15	Rapporti con l'AIRTUM	41	Introduzione
15	Rapporti con la IARC	41	Regole ICD-O
15	Rapporti con l'ENCR e la IACR	42	Regole IARC/IACR e regole ENCR
15	Organizzazione	43	Tumori multipli
15	Articolazione del gruppo	43	Valutazione per l'incidenza
15	Formazione e aggiornamento	45	Valutazione per la registrazione
15	Definizione del progetto e del metodo	47	Gestione delle recidive
16	Registro e dati di mortalità	47	Tumori multipli e sopravvivenza
17	Accreditamento	47	Tumori senza conferma microscopica
17	Regole	47	Casi di incerta interpretazione
17	Procedura e metodi di accreditamento	48	Attribuzione di topografia in neo-organi
18	Verifiche periodiche dei Registri accreditati	49	Attribuzione di morfologia specifica in assenza di conferma microscopica
19	Capitolo 2	49	Marker
	Attività di registrazione	50	Diagnostica per immagini
19	Casistica eleggibile	50	Diagnostica endoscopica
19	Casi incidenti	51	Chirurgia esplorativa/autopsia
20	Residenza	51	Diagnostica clinica e trattamenti
20	Lateralità e organi pari	51	Diagnosi autoptiche
21	Lesioni premaligne	51	Diagnosi citogenetiche e molecolari
21	Lesioni a comportamento incerto	51	Diagnosi denegabili o prive di effetto
21	Fonti dei dati	52	Gestione di casi particolari
21	Fonti anagrafiche	52	Casi a “non sufficiente evidenza” (NSE)
22	Fonti informative obbligatorie	53	Schema di gestione dei casi NSE
23	Fonti informative integrative	53	Rendicontazione dei casi NSE
23	Aspetti critici di fonti informative correnti		
25	Sistemi di record linkage		
25	Raccolta dei dati		

53	DCI e DCO	96	Rene
53	Definizione trattamento	96	Neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e tumori intracranici-intrassiali
54	Flow chart di gestione dei casi NSE	96	Casi da registrare
55	Flow chart di gestione dei casi DCI	99	Grado di malignità OMS
56	Uso dei codici di comportamento /6 e /9	100	Neoplasie delle ghiandole endocrine
57	Uso corretto di alcuni codici	100	Ipofisi
57	Casi particolari	100	Tiroide, paratiroidi
58	Casi prevalenti	100	Pancreas endocrino
58	Casi non residenti alla diagnosi	100	Surrene
58	Casi individuati dopo “chiusura” dell’incidenza	100	Carcinoidi
59	Autopsia in portatori di tumore	101	Neoplasie dell’apparato emolinfopoietico
61	Capitolo 4	101	Linfomi
	Sedi tumorali specifiche	110	Neoplasie plasmacellulari, mastocitiche, istiocitiche e malattie immunoproliferative
61	Neoplasie del labbro	114	Leucemie
61	Neoplasie delle vie aereo-digestive superiori (VADS)	117	Sindromi mieloproliferative e mielodisplastiche croniche
62	Neoplasie delle ghiandole salivari	120	Neoplasie ematologiche multiple
64	Neoplasie dell’apparato gastroenterico	121	Data di incidenza ambulatoriale
64	Esofago	121	Tumori rari
64	Stomaco	122	Tumori infantili
66	Intestino tenue	125	Registro dei tumori infantili del Piemonte
66	Colon retto	131	Capitolo 5
68	Fegato, vie biliari e pancreas		Gestione e controllo della base di dati
70	Neoplasie del polmone	131	Base di popolazione
72	Mesotelioma	131	Fonti dei dati e popolazione residente presente
72	Sarcomi	132	Indicatori
72	Neoplasie della cute	132	Numero dei casi
73	Melanoma	132	Distribuzione proporzionale
74	Altri tumori maligni della cute	132	Tasso grezzo
74	Sarcoma di Kaposi	132	Tasso standard
74	Neoplasie della mammella	132	Rischio cumulativo
77	Tecniche di registrazione	132	Rapporto mortalità/incidenza
80	Neoplasie dell’apparato genitale femminile	132	Anni di vita persi/guadagnati
80	Utero cervice	132	Sopravvivenza
81	Utero corpo	132	Prevalenza
81	Ovaio e salpinge	132	Tendenze temporali
88	Apparato genitale femminile, altre sedi	133	Errori standard e intervalli di confidenza degli indicatori
88	Neoplasie dell’apparato genitale maschile	133	Programmi di calcolo degli indici
88	Prostata	133	<i>CanReg</i>
89	Pene, scroto, testicolo	133	<i>SEERStat</i>
91	Neoplasie delle vie urinarie	134	Controllo degli errori
91	Vescica e vie escrettrici		

134	Procedure di data entry	136	Verifica di completezza della registrazione
		136	Completezza della copertura
134	Programmi di controllo di correttezza dei dati	138	Completezza di dettaglio
134	Software per il controllo dei dati		
134	<i>IARCcrgTools</i>	138	Revisioni e aggiornamenti
134	<i>DEPeditis</i>	138	Follow up
135	<i>CHILD CHECK Program</i>		
135	Programmi di controllo di coerenza dei dati	141	Appendice
135	<i>CheckRT</i>	141	I - Manuale d'uso del software <i>CheckRT</i> per il controllo di qualità
		147	II - Manuale d'uso del software <i>SALI</i> per l'appaiamento dei record
136	Programmi di appaiamento dei dati	151	III - Manuale d'uso del programma <i>INCAS-AIRTUM</i> per la selezione di listati SDO e di mortalità
136	Il programma <i>SALI</i>		

Glossario delle principali sigle utilizzate nel testo

CCM	Centro Controllo delle Malattie, Ministero della Salute
AIRTUM	Associazione Italiana Registri Tumori
IARC	International Agency for Research on Cancer – World Health Organization
IACR	International Association of Cancer Registries
ENCR	European Network of Cancer Registries
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
SMR	Standard Mortality Ratio
PSA	Antigene Prostatico Specifico
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasm
ICD	International Classification of Diseases
ICD-O	International Classification of Disease for Oncology
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results – National Cancer Institute, USA
UKACR	United Kingdom Association of Cancer Registries
DCO	Death Certification Only
DCI	Death Certification Initiated
NSE	Non Sufficiente Evidenza
FAB	French American-British (classificazione delle leucemie)

La rete dei Registri tumori in Italia sta crescendo, grazie anche alla collaborazione che abbiamo realizzato con il CCM del Ministero della salute e ad Alleanza contro il cancro, e si sta sviluppando in aree dove è sempre stata tradizionalmente poco rappresentativa.

La crescita del numero di operatori coinvolti nella registrazione, l'avvicinarsi a questo lavoro di molti giovani operatori, la necessità di affiancare alla tradizionale figura del registratore, di principale formazione biomedica, operatori con specifiche competenze statistiche e informatiche, sono realtà che hanno posto nuove esigenze alla formazione e all'aggiornamento del personale.

L'introduzione di flussi automatizzati e della gestione su computer di molte fasi della costruzione dei dati del Registro tumori e della produzione dei risultati, in particolare, comporta una crescente interdisciplinarietà, che significa capacità e competenza per lavorare insieme tra operatori che nascono da culture professionali diverse.

Il Manuale che oggi l'AIRTUM presenta è quindi innanzitutto uno strumento di lavoro che viene offerto ai Registri tumori con l'obiettivo di accrescere la qualità tecnico scientifica del nostro prodotto, ma soprattutto cerca di tenere in considerazione questi sviluppi e di assecondare il cambiamento dei Registri

Tumori verso un sempre più integrato uso delle competenze professionali e del sistema informativo computerizzato che è alla base della realizzazione dei database.

L'AIRTUM ha favorito il progetto di sviluppo dei Registri tumori, direzione nella quale va anche questo Manuale, cercando di accrescere l'omogeneizzazione delle procedure. La costituzione della Banca dati nazionale ha non solo facilitato il confronto culturale tra Registri, ma anche dato un impulso nella direzione di una omogenea verifica della qualità. Gli strumenti allegati, tra cui i software per la valutazione di qualità dei dati prodotti, rappresentano importanti tasselli di questo lavoro.

Il Manuale si presenta come un work in progress. Stiamo lanciando un nuovo spazio di comunicazione con la ristrutturazione del sito web (www.registri-tumori.it) dell'AIRTUM. Il Manuale sarà quindi disponibile anche in rete, ma soprattutto diventerà la base per aggiornamenti, possibilità di integrazioni e, naturalmente, approfondimenti da parte dei gruppi di lavoro dell'AIRTUM.

Il ringraziamento del Direttivo va quindi a tutti gli operatori che hanno con tanta capacità concorso a produrre un ausilio così importante per gli operatori dei Registri e per accrescere la qualità del nostro lavoro.

Il Comitato direttivo AIRTUM

PREFAZIONE

I Registri tumori tra passato e futuro

Roberto Zanetti

Gli inizi

Johannes Clemmesen, nei suoi bellissimi libri dal titolo *Studi statistici sull'eziologia dei tumori maligni*, vol. I-V,¹ mostrava perché aveva realizzato il Registro tumori della Danimarca, il primo in Europa (1943), secondo nel mondo a quello del Connecticut. L'interesse principale era trovare le cause del cancro, e Clemmesen pensava che la strada per trovarle fosse quella di osservare le differenze: tra diversi tumori, tra paesi, tra sessi, tra età, tra gruppi di persone con diverse abitudini. Di qui l'idea di raccogliere tutti i casi e un set definito di dati personali per ciascuno di essi. Egli, medico, aveva anche una grandissima attenzione alla clinica, alla patologia. Per questo avviò il Registro, perché voleva buoni dati sulla patologia, voleva essere preciso sui tumori di cui parlava, più preciso di quanto sembravano consentire le statistiche di mortalità. Egli, di solida cultura biologica, dialogava con i principali ricercatori sperimentali del suo tempo perché convinto che, sotto le tante differenze nella insorgenza dei tumori, ci dovessero essere delle uniformità nei meccanismi biologici. Egli ancora, statistico autodidatta perché iniziatore di una nuova tecnica, la registrazione dei tumori, aveva una straordinaria capacità di interrogare i dati avvalendosi di strumenti matematici estremamente elementari. Infine, Clemmesen e le persone che lui riunì per ragionare sui dati statistici avevano una profonda sensibilità per la dimensione di sanità pubblica della diffusione del cancro.

Il lavoro di Clemmesen più di ogni altro, mi pare, fece sì che i Registri tumori fossero presi come una cosa seria dal mondo medico e scientifico.

Negli anni immediatamente successivi, in Inghilterra e negli Stati Uniti vennero condotti i primi studi analitici, per lo più di coorte.² L'apporto nuovo e decisivo della cultura statistica a quesiti scientifici medici (sulle cause delle malattie e sull'efficacia dei farmaci) e, in particolare, della cultura del disegno dello studio e dell'inferenza, giunse nei due mondi anglosassoni cugini per vie un poco diverse ma infine convergenti nello sviluppo di metodi unitari.

In Inghilterra, sul vecchio tronco di una solida demografia e dell'igiene quantitativa (che comprendeva i lavori di Graunt, Farr e Snow³⁻⁵) si sviluppò il lavoro di Fisher prima e di Bradford Hill poi.⁶⁻⁷ Negli Stati Uniti il New Deal aveva dato tanti stimoli alla sociologia così da farla crescere metodologicamente, e tanti compiti alla statistica

da farla lavorare sia con la società sia con la ricerca e la medicina (si pensi a Blalock e a Cornfield⁸⁻⁹). Il passaggio dagli anni '40 ai '50 è il momento dell'avvio degli studi di coorte sul fumo di tabacco, dei primi studi di coorte occupazionali, di quelli sui sopravvissuti alla bomba atomica,² ed è quello del primo moderno studio caso controllo,⁹ del primo trial randomizzato (quello sulla streptomina¹⁰) e delle survey di Archibald Cochrane.¹¹

Maturità di metodi e di studi

In questo momento di nascita dell'Epidemiologia moderna i pochi Registri esistenti erano ben piazzati: non solo avevano buona stampa, ma apparivano promettenti al fine di sostituire negli studi di coorte l'end point di mortalità con quello di incidenza, con attesi vantaggi di accuratezza nosologica, di anticipazione temporale, di maggiore completezza (a quel tempo probabilmente già il 10-15% dei tumori era non letale o non rapidamente tale). Una seconda ragione di attenzione nei confronti dei Registri era il loro buon piazzamento, come strumento di quantificazione dei problemi, agli occhi della sanità pubblica, che proprio in quegli anni disegnava i propri servizi sanitari (in Nord Europa) o modernizzava i propri organismi di programmazione e valutazione federale (in Nord America): in entrambi i contesti essa chiedeva dati. I Registri tumori passarono in quegli anni da poche unità ad alcune decine. Essi furono singolarmente istituzionalizzati e complessivamente coordinati (UICC, CDC-SEER, IARC). Un passaggio, questo, che mi pare essere un *unicum* nella medicina, perché gli altri settori della patologia non conobbero simili dinamiche di costruzione di buoni e duraturi sistemi informativi.

Nei tre decenni successivi ('60-'80) le cose non avanzarono completamente nelle direzioni previste. L'incidenza non scalzò la mortalità come dato corrente, sia perché tardava a generalizzarsene la disponibilità (specie fuori dai Paesi ricchi), sia perché alcuni dei più autorevoli epidemiologi minimizzavano il valore aggiunto dell'incidenza (e temevano che all'aggiunta di informazione si accompagnasse un'aggiunta di varianza d'errore) rispetto alla economicità, disponibilità e maggiore potenza statistica (per maggiore numerosità) dei dati di mortalità.¹²

Gli studi di coorte aumentarono grandemente di numero, e quelli che usavano l'incidenza come end point non

si rivelarono tanto più efficienti di quelli che usavano la mortalità: gli studi erano remunerativi di risultati se ben ideati e disegnati per incontrare gli esposti, a quel punto un SMR di 300 trovato con i dati di mortalità non era considerato di minor valore di uno di 450 trovabile con l'incidenza. Tanto più che la dimensione dello studio era di solito offerta o vincolata dalle circostanze e non definita da previsioni di ottimizzazione della potenza statistica dello studio.

Si diffusero grandemente anche gli studi caso-controllo, che rispetto a quelli di coorte risultavano più economici, più rapidi, più efficienti nel controllo dei fattori confondenti, accrescibili di dimensione con la formula *multi-centre*, avvantaggiati nell'ottenimento del consenso alla conduzione della ricerca. Come noto, i Registri tumori non sono indispensabili per fare studi caso-controllo.

Espansione dei Registri, cambiamenti nell'oggetto di osservazione

Negli anni '70-'80 il numero dei Registri aumentò molto (in particolare quello dei Registri medio-piccoli: per una soggettiva convinzione di maggiore efficienza dei loro fondatori o per una oggettiva tendenza al risparmio dei loro finanziatori?), mentre crebbe proporzionalmente meno la loro centralità nella ricerca epidemiologica di eccellenza: di quest'ultima i Registri sono stati spesso contributori, più raramente protagonisti.^{13,14}

A partire dagli anni '80, e acceleratamente dagli anni '90, però, l'incidenza cambia di connotati. **Prima** essa era la conta delle diagnosi cliniche formulate in seguito a sintomi, e come tale era intesa come indicatore del rischio (eziologia) e del carico (sanità pubblica). **Poi**, con l'enorme diffondersi delle tecnologie di imaging (che trovano meglio i tumori cercando i tumori e trovano tumori cercando altro) e soprattutto con il diffondersi degli screening (che cercano tumori in anticipo), l'incidenza è diventata la somma delle diagnosi cliniche, più le diagnosi casuali, più le diagnosi volontariamente anticipate. Questa perturbazione della componente temporale complica (richiedendo un'analisi per stadio e modalità diagnostica) enormemente la lettura dell'incidenza come indicatore del rischio, cioè come indicatore spazio-temporale del carico eziologico. Complica conseguentemente la lettura del dato di sopravvivenza (*lead time bias*), di quello di prevalenza, perfino a volte di quello di mortalità (è il caso del picco di mortalità per cancro prostatico osservato negli Stati Uniti dopo l'introduzione massiva del test PSA¹⁵).

Proprio mentre venivano realizzandosi queste dinamiche intrinseche al significato dei dati e alla loro validità, il sistema dei Registri, in particolare in Europa, giungeva a una maturazione di capitale di anni-uomo di casi osservati, di organizzazione e di cultura, tali da consentirgli di

completare in pratica la gamma teorica dei propri prodotti statistici: incidenza, sopravvivenza e prevalenza, e trend temporale di ciascuno di essi.¹⁶⁻¹⁸ Strumenti costruiti con tanto impegno si trovano però ora a fornire immagini in parte sfocate e in parte distorte, per i cambiamenti intrinseci della realtà che osservano.

Presente e futuro

Qual è oggi il quadro dei rapporti tra i Registri e i diversi ambienti della loro utenza, reale o potenziale? Sicuramente è complesso e sicuramente sta cambiando.

Epidemiologia occupazionale - Le profonde trasformazioni del sistema produttivo (delocalizzazione e frammentazione ma anche, in molti casi, forte miglioramento degli impianti) spunta le armi dello studio di coorte e dello studio caso-controllo condotto in aree/popolazioni con elevata frazione eziologica attribuibile a una esposizione professionale. E i Registri? La loro messa in rete e il loro (economico e ingegnoso) linkage con altre fonti di dati^{19,20} che cosa segnala dei rischi noti e quali di nuovi ne indica?

Epidemiologia ambientale - Orientata alla rivelazione quantificata dei rischi noti e alla prioritizzazione delle bonifiche, più che alla scoperta di rischi ignoti, esige pronte stime di rischio più che tardive misure di danno. E i Registri? Mi sembra valere anche per questo ambito quanto detto del limitato valore aggiunto dell'incidenza sulla mortalità negli studi di coorte.

Epidemiologia clinica - Per farla servono domande cliniche, dati, computer (tutte cose che oggi negli ospedali abbondano) e competenze statistiche (che negli ospedali cominciano ad apparire). I Registri, che 20 anni fa erano, dove c'erano, centri di expertise di obbligato riferimento, non sono più indispensabili, se mai sono utili a un passaggio finale di inferenza "di popolazione" degli studi di epidemiologia clinica.

Valutazione e programmazione - Quel tanto di programmazione che non è fatta sulla base della mera spinta del marketing delle nuove tecnologie (farmaci e strumenti), ovvero che tenta di contenere tale spinta entro tetti di spesa (peraltro predeterminati senza tenere conto di essa), ha sicuramente bisogno di dati di frequenza delle malattie e degli esiti per fare i propri conti. Ma le nuove tecnologie camminano molto veloci, i sistemi di dati per valutarle meno. Le nuove tecnologie hanno un intrinseco potente generatore di presunte evidenze nel loro medesimo uso clinico, quotidiano e diffuso, che la cultura dell'assessment può valutare solo estrinsecamente e solo **dopo**, affinché la programmazione possa decidere

dopo ancora. Il caso della valutazione e programmazione dell'uso appropriato della PET mi sembra esemplare.

Ricerca di base in genetica e biologia molecolare - L'epidemiologia e la ricerca di base dovrebbero condividere la cultura del disegno dello studio e dell'inferenza (dove il primo consente la seconda): l'inferenza dei risultati alla popolazione (ovvio, a sottogruppi di essa) o almeno l'inferenza entro "famiglie" di risultati. I dati dell'epidemiologia, e in particolare dei Registri tumori, sono decisivi per l'inferenza di popolazione dei risultati biologici. Ma i biologi hanno a volte tendenza all'interpretazione universalistica dei loro risultati, mentre gli epidemiologi non hanno a volte sufficienti idee, energie e strumenti per selezionare quei risultati di laboratorio che più meriterebbero una verifica di popolazione (o un'immediata falsificazione per manifesta assenza dei requisiti di generalizzabilità).

Screening - Il mondo degli screening (tanto ricco e articolato quanto riunisce nella elaborazione teorica e non solo nella pratica numerose competenze specialistiche) mi pare oggi l'utente più consapevole e stimolante dei dati dei Registri. Questi dati permettono infatti di calcolare gli indicatori di efficacia (nel caso del collo dell'utero e del colon) e quelli di processo nel caso di tutti gli screening di provata efficacia (casi intervallo, arretramento degli stadi ecc.). La collaborazione dei registri con i programmi di screening stimola la ricerca.

Conclusioni

Credo che per il futuro si possano immaginare due scenari di tendenza opposta. Il primo vede una proliferazione del numero dei Registri senza un parallelo aumento della loro efficienza e capacità di cogliere i bisogni informativi della propria attuale o potenziale utenza. Senza accurate informazioni sulla modalità diagnostica e sullo stadio, l'incidenza, e quindi la sopravvivenza, diventano in molti casi falsa moneta. Senza tempestività, i dati non servono alla valutazione e alla programmazione. Senza relazioni forti con altri settori dell'epidemiologia e della ricerca di base clinica, i Registri si impoveriscono

culturalmente e finiscono per interessarsi solo alla propria "machinery".

Lo scenario opposto vede invece un rilancio di riflessione critica sul ruolo dei Registri esistenti e sulle condizioni entro le quali sia giustificato avviarne di nuovi. Tempestività, alta qualità dei dati, ricchezza di informazioni cliniche su ogni caso dovrebbero essere prerequisiti indispensabili (la prova che ciò è possibile è data, fra gli altri, dal Registro tumori di Ginevra, che offre simili standard da 36 anni).

Quanto ai dati descrittivi, cioè agli indicatori di impatto, essi dovrebbero essere resi disponibili al pubblico in tre forme:

- a) massimo dettaglio disponibile ("public domain" su internet, come fa il SEER) per consentire qualsiasi elaborazione;
- b) articoli scientifici che interpretino i dati per rispondere a importanti quesiti sul tappeto;
- c) forme di comunicazione divulgativa (dalla brochure^{21,22} alla televisione) che rispondano alle domande poste dal grande pubblico.

Dovrebbero invece cessare le pubblicazioni che non assolvono completamente a nessuna di queste tre funzioni e che sono prive di una reale diffusione (per esempio, stampate in un numero di copie dello stesso ordine di grandezza del numero dei contributori elencati nelle pagine iniziali, o addirittura uguale a esso, come nel caso di *Cancer incidence in five continents*: 1.000 copie stampate, 970 contributori).

Fatto questo, ogni Registro dovrebbe essere al servizio del programma di screening della propria area, condurre studi analitici in proprio e collaborare a studi altrui. Per usare le parole di Maccacaro,²³ che a me paiono di piena attualità,²⁴ non sembrano giustificate "strutture" che non assolvano pienamente a tutte le menzionate "funzioni". Infine, mi permetto il suggerimento di un esercizio ai giovani *registrar*: leggere le pagine di Clemmesen e domandarsi: "Quanta strada si è fatta da allora? Quanto l'epidemiologia e i Registri hanno contribuito a percorrerla?". Credo che in qualche caso la risposta sarebbe molto incoraggiante, per esempio per quanto riguarda la prevenzione dei tumori del collo dell'utero. In molti altri casi la modestia dei risultati dovrebbe urgere in tutti sforzi di ideazione e di ulteriore lavoro.

Bibliografia

1. Clemmesen J. Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. Vol. I-IV. Munksgaard Kobenhaven, 1965-1974.
2. Doll R. Cohort studies: history of the method. In: Morabia A (ed). A history of epidemiologic methods and concepts. Basel, Birkhauser Verlag 2004.

3. Graunt J. Natural and political observations made upon the Bills of mortality. 1662.
4. Farr W. The mortality of cholera in England, 1848-49 and 17th Annual report. In: Humphreys NA (ed). Vital statistics. A memorial volume of selections from the reports and writings of William Farr. London, Sanitary Institute of Great Britain 1885.
5. Snow J. On the pathology and modes of communication of cholera. London Medical Gazette 1849; 44: 745-52.
6. Fisher RA. The design of experiments. London, Oliver and Boyd 1937.
7. Hill AB. Principles of medical statistics. London, The Lancet 1937.
8. Blalock HM. Causal inference in non-experimental research. Chapel Hill, University of North Carolina Press 1964.
9. Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data; applications to cancer of the lung, breast and cervix. J Natl Cancer Inst 1951; 11: 1269-75.
10. Anonymous. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and paraaminosalicylic acid: a Medical Research Council investigation. Br Med J 1950; 11: 1073-85.
11. Cochrane AL, Cox JG, Barman TF. Pulmonary tuberculosis in the Rhondda Fach; an interim report of a survey of a mining community. Br Med J 1952; 2: 843-53.
12. Doll R, Peto R. Sources of bias in estimating trends in cancer mortality, incidence and curability. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. Oxford University press 1981.
13. Terracini B, Zanetti R. A short history of pathology registries, with emphasis on cancer registries. In Morabia A (ed). A history of epidemiologic methods and concepts. Basel, Birkhauser Verlag 2004.
14. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registry. Nature review. Cancer 2006; 6: 603-12.
15. <http://seer.cancer.gov>.
16. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H (eds). Cancer incidence in five continents Vol. I-VIII. Lyon: IARC CancerBase n. 7, 2005.
17. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J (eds). Survival of cancer patients in Europe. The EURO CARE study. Lyon, IARC 1995.
18. Micheli A et al. Cancer prevalence in European registry areas. Ann Oncol 2002; 13: 840-65.
19. Crosignani P et al. The Italian surveillance system for occupational cancer cases: characteristics, initial results, and future prospects. Am J Ind Med 2006; 49: 791-98.
20. Andersen A et al. Work-related cancer in the Nordic countries. Scand J Work Environ Health 1999; 25 (suppl 2): 1-116.
21. Zanetti R, Rosso S. Fatti e cifre dei tumori in Italia. Seconda edizione. Roma, Il Pensiero Scientifico editore 2003.
22. www.cancer.org. Cancer facts and figures 2004.
23. Maccacaro GA. Il registro tumori regionale: esperienze, prospettive, problemi. Atti della tavola rotonda organizzata dal Dipartimento sicurezza sociale della Regione Toscana. Firenze, 10 aprile 1975.
24. Zanetti R, Rosso S. Riuscirà l'epidemiologia a salvare i registri tumori? Epidemiol Prev 2002; 26(5): 254-56.

CAPITOLO 1

Principi di funzionamento del Registro

Introduzione

Il livello e la qualità del contributo che i Registri tumori possono offrire alla ricerca oncologica è fortemente condizionato dalla scelta delle fonti di informazione e dall'applicazione di regole di registrazione il più possibile uniformi tra i diversi Registri. Gli obiettivi fondamentali della maggiore precisione e accuratezza possibili, nonché della confrontabilità e dell'integrazione delle informazioni prodotte dai Registri appaiono infatti raggiungibili solo attraverso un paziente lavoro di ricerca e confronto sul terreno metodologico. L'evoluzione degli ultimi anni sia sotto il profilo tecnico (miglioramento ed evoluzione delle procedure diagnostiche), sia sotto quello gestionale (dall'informatizzazione delle fonti di dati fino alla registrazione automatica), sia infine relativamente ai livelli assistenziali (riduzione dei ricoveri a favore di attività ambulatoriali, nuovi modelli assistenziali) ha reso questi obiettivi sempre più cogenti.¹

La scelta di costruire un'unica Banca dati nazionale, che garantisce un'adeguata funzione di controllo della qualità dei dati attraverso l'analisi dei classici indicatori di qualità (DCO, conferme istocitologiche, rapporto mortalità/incidenza) comporta l'assunzione di precise responsabilità da parte dell'Associazione Italiana Registri Tumori non solo sulla qualità ma anche sulla completezza e omogeneità della registrazione.²

Procedure generali di registrazione

Il presente manuale ha lo scopo di fornire gli strumenti metodologici atti a raggiungere una standardizzazione adeguata in fase di acquisizione, registrazione e codifica dei dati; contestualmente vengono proposti software e altri materiali informatici che consentano di semplificare e ottimizzare le fasi di data entry e di effettuare controlli di qualità dei dati in corso di registrazione. L'Associazione Italiana Registri Tumori, dal canto suo, è impegnata a mettere a disposizione dei Registri canali informativi e formativi atti a mantenere un adeguato aggiornamento dell'attività e delle procedure.

La standardizzazione delle procedure tecniche di registrazione, pur condizionata dalla rapida evoluzione dei problemi, intende perciò fornire regole documentate e condivise per sistemi di classificazione aventi per scopo:

- ◆ la verifica diretta o indiretta dell'eshaustività della raccolta dei casi;

- ◆ la raccolta per ciascun caso di un set predefinito di dati al miglior livello qualitativo possibile;
- ◆ la garanzia di standardizzazione dei metodi (e conseguentemente dei risultati) nello spazio (tra i diversi Registri) e nel tempo.

Le convenzioni circa gli aspetti fondamentali di tecnica di registrazione sono stabilite a livello internazionale a cura dell'International Agency for Research on Cancer (IARC) e dell'International Association of Cancer Registries (IACR).³⁻⁵

Un ulteriore canale è rappresentato dall'edizione periodica dei dati di incidenza a livello mondiale (i volumi quinquennali di *Cancer incidence in five continents*), che favorisce la standardizzazione di regole comuni, esplicitate nei materiali preparatori forniti ai Registri e nei capitoli introduttivi della pubblicazione finale.⁶ Da alcuni anni è presente anche un livello europeo nei processi di standardizzazione e pubblicazione dei dati, rappresentato dallo European Network of Cancer Registries (ENCR).⁷

Questi criteri di standardizzazione, definibili come istituzionali, sono stati oggetto di approfondimento e anche di mutamento all'interno di reti di Registri di singoli Paesi, come nel caso del SEER e dell'UKACR; deve essere fatto rilevare come l'esplicitazione dei criteri, ancorché dissimili da quelli di IACR ed ENCR, sia uno strumento indispensabile per comprendere i dati e valutare al meglio le differenze. Questo significa che le differenze sono presenti tra reti e IACR/ENCR, mentre sono escluse a priori entro la singola rete.

Anche a livello italiano quindi ogni Registro è tenuto ad allinearsi alle regole tecniche di cui al presente manuale, con eventuali ulteriori regole interne comunque da esplicitare, in relazione a particolari peculiarità del flusso informativo o a particolari necessità locali. In questo ambito vanno ricondotte per esempio le attività di registrazione di variabili o informazioni non previste a priori nel data set della Banca dati nazionale, ma ritenute necessarie per quelle attività di supporto all'attività epidemiologica e di ricerca clinica che sempre di più coinvolgono i Registri (valutazione degli screening, follow up, verifica delle familiarità in genetica oncologica ecc.). In questo senso i Registri, oltre a fornire dati di popolazione e facilitare la programmazione sanitaria, stanno sempre più assumendo un ruolo operativo orientato al governo clinico e alla ricerca.^{8,9}

L'attività di registrazione si fonda sulla **ricerca attiva dei**

casi. Per ricerca attiva si intende un processo in cui vengono consultate tutte le fonti disponibili per reperire nuovi casi e classificarli al meglio; è possibile quindi che un Registro raccolga passivamente notizie da un sistema informativo locale integrandole successivamente con una ricerca attiva.

Registri di popolazione e specializzati

I Registri di popolazione estendono la loro attività a tutta la popolazione di una definita area e a tutte le nosologie oncologiche; le regole del presente manuale sono in particolare destinate a essi.

I Registri specializzati considerano una fascia di popolazione (Registri infantili) o a una nosologia specifica (Registri specializzati d'organo o di patologia). Essi sono tenuti a osservare le regole del presente manuale sotto il profilo organizzativo, ai fini dell'accreditamento. Per quanto riguarda la codificazione, la rilevazione dei dati e la valutazione della casistica, nonché i sistemi di controllo, possono seguire regole interne su indicazione di associazioni internazionali (Registri infantili) o di strutture di coordinamento nazionale (mesoteliomi).

L'acquisizione dei dati da molteplici fonti determina ovviamente un incremento della qualità delle informazioni disponibili, aumentando, d'altro canto, il numero di segnalazioni multiple di ogni singolo caso che debbono essere successivamente esaminate e scartate. Questo rende estremamente utili, per la riduzione del carico di lavoro in questa fase, procedure automatiche di record linkage dei dati riguardanti lo stesso individuo.

I due modelli operativi possibili sono quindi i seguenti:

- ◆ registro manuale o semiautomatico: dopo una prima fase di acquisizione attiva o passiva dei casi da una o più fonti di dati, si procede al controllo delle segnalazioni multiple con record-linkage, con eventuale supporto vicario di procedure informatizzate;
- ◆ registro automatizzato: già dalla prima fase di acquisizione i dati sono processati automaticamente con record linkage automatico che segnala casi dubbi o discrepanzi sui quali condurre successivamente verifiche manuali; di norma questi Registri operano su bacini di utenza regionali o di area metropolitana per i quali le procedure manuali rappresenterebbero un insopportabile carico di lavoro.

Per i Registri di nuova attivazione è indispensabile disporre di fonti relative almeno ai due anni precedenti a quello di inizio registrazione, per una corretta ricostruzione dei casi prevalenti.

Formalizzazione

Atti costitutivi

Nella pianificazione del flusso informativo del Registro è necessario sottoporre le strategie di acquisizione e gestio-

ne dei dati a uno studio di fattibilità che analizzi approfonditamente:

- ◆ le motivazioni all'istituzione di un nuovo Registro tumori, la sua contestualizzazione e la sua valenza all'interno del territorio;
- ◆ la popolazione interessata in termini di dimensioni e caratterizzazione socio-demografica;
- ◆ il ritorno informativo atteso e il suo contributo nei confronti del sistema sanitario.

Lo studio deve necessariamente comprendere anche l'analisi delle risorse disponibili in termini di:

- ◆ effettiva disponibilità delle fonti dei dati definite come obbligatorie;
- ◆ struttura operativa di acquisizione, registrazione, codifica e analisi dei dati;
- ◆ adeguatezza dello strumento informatico per la registrazione dei casi;
- ◆ archivi sanitari consultabili su carta e/o con accesso informatico;
- ◆ rapporti con anagrafi comunali ed eventuale possibilità di accesso informatico;
- ◆ quantificazione del costo reale (in termini di attività lavorativa, costi finanziari e tempi di acquisizione dei dati) di ogni metodo di registrazione e di ogni fonte informativa;
- ◆ qualità e livello di completezza dei dati che possono essere garantite;
- ◆ tempi previsti per l'attivazione delle procedure di accreditamento, ove previsto, e per la messa a disposizione dei dati alla banca;
- ◆ eventuali ulteriori variabili rilevate oltre a quelle previste per la Banca dati e la loro utilizzazione;
- ◆ sistemi di analisi e di controllo qualità previsti e relativa periodicità.

Questi criteri, naturalmente necessari all'avvio dell'attività di un Registro e per il suo accreditamento, dovrebbero essere utilizzati e verificati a intervalli regolari per mantenere l'organizzazione a livelli ottimali (rapporto costo/efficienza), in considerazione di nuove opportunità informative che l'organizzazione sanitaria o l'automazione gestionale dei dati possono offrire.

La costituzione del Registro deve essere recepita e approvata dall'amministrazione a cui il Registro stesso afferisce; è opportuno che tale atto venga recepito dall'amministrazione regionale, anche ai fini del riconoscimento giuridico, oltre che per consentire la strutturazione di un nuovo flusso informativo. Questa procedura ha anche lo scopo di garantire la stabilità nel tempo del gruppo di lavoro. Prima dell'avvio della fase operativa, ogni Registro deve dotarsi di un **protocollo operativo** adattato alle specifiche esigenze locali, che insieme al presente manuale costituisce il riferimento tecnico e organizzativo per gli operatori del Registro, anche di successiva acquisizione; su tali strumenti è fatto obbligo al Registro di assicurare un'adeguata diffusione, informazione e formazione agli operatori stessi.

Rapporti con l'AIRTUM

L'avvio dello studio di fattibilità e degli atti costitutivi del Registro sono oggetto di comunicazione all'AIRTUM, a cui i singoli operatori possono associarsi in qualsiasi momento e che su richiesta può mettere a disposizione competenze utili per una prima validazione di tali fasi.

Il nuovo Registro deve successivamente seguire le procedure di accreditamento presso l'AIRTUM a seguito di un adeguato periodo di registrazione (orientativamente, almeno tre anni consecutivi), sulla base di una valutazione complessiva della casistica e degli indicatori di qualità, nonché dell'assetto organizzativo e procedurale in essere. L'AIRTUM procederà all'accreditamento secondo i criteri previsti dal suo statuto.

Rapporti con la IARC

La IARC (International Agency for Research on Cancer dell'Organizzazione mondiale della sanità, con sede a Lione) raccoglie ogni cinque anni circa la casistica prodotta dai Registri tumori, previa valutazione della loro qualità, al fine dell'inserimento nel *Cancer incidence in five continents*.

Rapporti con ENCR e IACR

I rapporti con l'ENCR e la IACR sono curati autonomamente da ciascun Registro, senza alcun impegno per l'AIRTUM.

Si ricorda che l'associazione all'ENCR è automatica e gratuita per i Registri che hanno già pubblicato casistiche su *Cancer incidence in five continents*, e non è prevista un'associazione su richiesta; l'associazione alla IACR è invece a richiesta e regolata dallo specifico statuto.

Organizzazione

L'organizzazione del Registro è strettamente correlata all'impostazione delle attività. In un Registro automatico, per esempio, la gestione di data set molto grandi e complessi e l'uso sistematico di record linkage informatizzati prevede generalmente la presenza di competenze informatiche organiche al Registro stesso, mentre un Registro specializzato prevede ovviamente una forte integrazione con discipline specialistiche (patologi, oncologi ecc.) in base alle variabili raccolte e agli obiettivi della sua attività. Assume inoltre importanza la collocazione funzionale del Registro (centro universitario, IRCCS, dipartimento di prevenzione dell'ASL, azienda ospedaliera), in quanto può determinare attività di ricerca ulteriori e complementari favorendo l'integrazione di specialisti diversi.

Articolazione del gruppo

Deve essere definito un organigramma, con una figura centrale di coordinamento e supervisione (direttore del Registro) che rappresenta il Registro in seno all'AIRTUM.

Il gruppo di registrazione può essere affiancato da esperti esterni (clinici, patologi, informatici, statistici, epidemiologi) in base alle specifiche necessità. Il direttore attribuisce le funzioni, in relazione al grado di esperienza e all'attitudine all'uso di strumenti informatici, definisce il protocollo operativo e tiene le relazioni istituzionali con l'associazione, con l'ente di appartenenza e con gli altri enti con cui il Registro deve interagire per i propri fini operativi (Regioni, Comuni, ASL, ospedali).

Il direttore del Registro è altresì responsabile della formazione e dell'informazione degli operatori e del loro aggiornamento, nonché di quanto pertinente alla garanzia di confidenzialità del dato.

Formazione e aggiornamento

Tutti gli operatori del Registro devono seguire un percorso di formazione e di aggiornamento modulato in base alle specifiche professionalità e relativo a:

- ◆ uso dello strumento informatico;
- ◆ uso dei database;
- ◆ regole procedurali per la gestione dei dati;
- ◆ regole di registrazione e di codificazione;
- ◆ acquisizioni in campo oncologico in merito a metodi e indici diagnostici e terapie;
- ◆ epidemiologia descrittiva;
- ◆ software di analisi e controllo qualità.

Per quanto riguarda in particolare le regole di registrazione e codificazione, e il software di analisi e controllo di qualità, l'AIRTUM organizza un meeting annuale (autunnale) particolarmente rivolto agli operatori dei Registri ai quali è comunque raccomandata, qualora possibile, la partecipazione a corsi organizzati da ENCR e IACR.

Definizione del progetto e del metodo

Come già detto, prima dell'avvio della fase operativa ogni Registro deve dotarsi di un protocollo operativo.

Nell'ambito della definizione del protocollo operativo devono essere esplicitati una serie di aspetti.

- ◆ **Successione temporale delle attività** di rilevazione, di linkage con altre fonti sanitarie e di linkage con i dati di mortalità. In tale contesto è necessario che i dati di mortalità vengano consultati sistematicamente solo dopo la chiusura dell'attività di rilevazione e di linkage, e prima della ricerca attiva delle cartelle cliniche presso ospedali esterni all'area coperta, ciò al fine di una corretta gestione e contabilizzazione dei casi DCI e di un corretto trace back.
- ◆ **Scansione temporale delle attività.** Dovranno essere stabilite le durate di ogni fase di attività. Nei casi in cui ragioni di economia e praticità organizzativa lo richiedessero (es: la necessità di accessi presso una rilevante serie di strutture) alcune fasi possono essere condotte per più anni di rilevazione, come il follow up presso le anagrafi comunali o l'acquisizione di cartelle cliniche esterne.

- ◆ **Tracciato del data set**, variabili obbligatorie e variabili facoltative.
- ◆ **Modalità di gestione dei casi di difficile valutazione** in termini di inquadramento nosologico, codificazione e/o attribuzione della data di incidenza.
- ◆ **Modalità di gestione dei casi con non sufficiente evidenza** (NSE).
- ◆ **Modalità di controllo di qualità e di revisione** della casistica, nonché di gestione dei casi di errore rilevati.
- ◆ **Modalità di tenuta degli archivi informatici e cartacei**, comprese le procedure di back up e di sicurezza della struttura.
- ◆ **Eventuali regole interne aggiuntive**, non contrastanti con le regole ENCR, IACR né con quelle contenute nel presente manuale.
- ◆ **Standard delle pubblicazioni.**

Registro e dati di mortalità

Le ASL raccolgono copia delle schede Istat di morte, i cui dati possono essere gestiti e utilizzati anche a livello sovrazonale (grande città, Provincia, Regione). La disponibilità di questi dati è fondamentale per ogni Registro poiché, integrata con i dati di incidenza, consente in particolare:

- ◆ di completare il follow up sullo stato in vita dei pazienti registrati;
- ◆ di verificare luogo e causa di morte negli eventi di decesso specialmente per i casi NSE;
- ◆ di trovare casi precedentemente sfuggiti alla rilevazione di incidenza e di effettuarne il trace back (anche utilizzando le eventuali indicazioni sulla durata della malattia), stimando queste perdite attraverso gli indicatori DCI (*death certification initiated*) e DCO (*death certification only*);
- ◆ di correggere eventuali errori anagrafici;
- ◆ di effettuare misure e stime di sopravvivenza;
- ◆ di effettuare misure e stime di prevalenza.

Occorre in ogni caso un attento monitoraggio della qualità dei dati (per esempio, attraverso linkage tra gli archivi del Registro e quelli di mortalità), per la possibilità che errori di completezza o altri criteri di codifica comportino la perdita di informazioni sull'eventuale presenza di un tumore tra le cause di decesso. In questo senso andranno eventualmente approntate opportune azioni correttive.

A causa della notevole variabilità nella definizione della nosologia occorre procedere con criteri di massima sensibilità, includendo anche voci generiche o mal classificate, utilizzando il listato di cui al paragrafo sui casi a non sufficiente evidenza clinica (NSE). Infatti, anche in funzione dell'età e della comorbilità, alcune sedi tendono a essere mal classificate con tumore non precisato se benigno o maligno a causa dell'uso di terminologie

generiche, quali "neoplasia" o "tumore" (es: prostata e vescica).

Il linkage tra Registro e schede di morte offre quindi anche un valido strumento di stima sia della sottoregistrazione della mortalità (per la possibilità che la causa tumorale non sia stata considerata tra le cause di morte della scheda Istat), sia di una sua sovrastima (mortalità con tumore e mortalità per tumore, passibile di approfondimenti ad hoc).

Il passaggio a codifica secondo ICD10 della mortalità potrà introdurre ulteriori distorsioni, soprattutto in caso di più tumori (es: un tumore associato a un tumore primitivo del polmone fa sì che quest'ultimo diventi metastatico; più tumori di sedi indipendenti vengono codificati con C97. "tumori multipli"), per cui il confronto in parallelo tra Registro e mortalità resterà essenziale.

Registro tumori con registro di mortalità interno

Fermi restando i casi in cui la registrazione di mortalità sia interna al Registro in forza di specifiche disposizioni regionali, è possibile che il Registro proceda di propria iniziativa alla registrazione di mortalità per l'area di riferimento, specie in situazioni contingenti (inizio dell'attività, disponibilità dei dati).

Presupposta la necessaria formazione del personale in questo senso per il rispetto delle regole Istat e l'acquisizione di tutte le neoplasie specificate indipendentemente dall'essere causa di morte, si sottolinea come le linee guida nazionali e internazionali non prevedano (salvo casi eccezionali) l'accreditamento di flussi di mortalità alternativi a quelli ufficiali. Il Registro dovrà in ogni caso verificare preventivamente la disponibilità delle fonti istituzionali di rilevazione della mortalità (ASL, Regioni, Istat) a fornirgli i dati necessari e richiesti in occasione delle pubblicazioni nazionali e internazionali dei dati di incidenza.

Registro tumori senza registro di mortalità

Il Registro deve in questo caso garantirsi l'accesso alla base di dati individuale del registro di mortalità per il proprio territorio, sia per la costruzione delle opportune statistiche sia, in particolare, per avviare il già menzionato trace back dei casi DCI e NSE. A questo proposito si rende necessaria la disponibilità dell'informazione anagrafica completa o, in alternativa, di eventuali indicatori univoci e condivisi (da verificare), per la procedura di record linkage individuale (codice fiscale ecc.).

Il Registro deve quindi:

- ◆ acquisire dall'ASL il listato completo di anagrafica e cause di morte, se disponibile, o comunque il tracciato dei deceduti segnalati dai comuni, anche su base cartacea;
- ◆ consultare in forma sistematica le schede Istat ed estrarne copia relativamente alla presenza di diagnosi di malattia neoplastica o ai soggetti con diagnosi NSE.

Accreditamento

Regole

Le procedure di accreditamento garantiscono il livello scientifico dei dati pubblicati da un Registro tumori e di ogni materiale inviato in più ampi studi collaborativi. L'accREDITamento dei dati precede quindi tradizionalmente tutte le pubblicazioni ufficiali; la pubblicazione quinquennale di *Cancer incidence in five continents* da parte della IARC costituisce per ogni Registro la verifica di qualità del lavoro svolto e l'ingresso nella comunità dei Registri tumori accreditati a livello internazionale.

E' importante sottolineare come le procedure di accreditamento riguardino i dati prodotti (di incidenza, innanzitutto) e solo indirettamente la struttura, l'organizzazione o le risorse di un Registro. E' pur vero che risultati accettabili possono essere raggiunti soltanto da una determinata organizzazione del lavoro e della struttura (a questo titolo ciò entra nelle premesse dell'accREDITamento), ma solo come condizione per il rispetto delle regole di registrazione in termini di efficacia.

L'accREDITamento orientato ai dati genera inoltre un processo dinamico e continuo che riguarda tutti i Registri tumori e non soltanto quelli di nuova istituzione; esso innesca infine nella comunità scientifica dei Registri a tutti i livelli (nazionali e internazionali), quelle occasioni di discussione e condivisione dei problemi che hanno permesso ai Registri tumori negli ultimi anni di qualificarsi sempre più come rete di ricerca e servizi nei confronti dei propri referenti istituzionali.

Procedura e metodi di accREDITamento

In Italia l'AIRTUM ha attivato una procedura di accREDITamento dei dati dei Registri in armonia con le regole internazionali, finalizzata a una loro condivisione all'interno di un unico archivio nazionale (Banca dati AIRTUM). I Registri i cui dati non sono ancora inclusi in questa Banca dati sono invitati a fare richiesta di accREDITamento presso la segreteria AIRTUM, che provvede a nominare una commissione di valutazione, secondo l'iter previsto dal proprio regolamento.

Per poter procedere alla valutazione il Registro deve presentare i dati d'incidenza per un congruo periodo di osservazione (almeno tre anni consecutivi). Il Registro in valutazione si impegna a produrre i seguenti materiali:

- ◆ copia dei dati d'incidenza in valutazione su supporto informatico con formato secondo gli standard della Banca dati per le valutazioni analitiche;
- ◆ file con mortalità (dati individuali o aggregati) e popolazioni con massimo dettaglio possibile (preferibilmente classi d'età annuali da 0 a 90+ per singolo anno di registrazione);
- ◆ questionario fornito dalla segreteria dell'AIRTUM in base allo stato dell'arte della materia a livello IARC/IACR ed ENCR;

- ◆ tabulati/file di output dei programmi di valutazione IARCTools e DEPedit (vedi Cap. 5);
- ◆ tabulato/file con numero di casi incidenti, deceduti nel periodo e tassi età specifici (comprensivi della ripartizione per classi di età 0-34; 35-64; 65-74; 75+);
- ◆ tabulato/file con: totale casi, tassi grezzi, standardizzati (italiana '81, mondiale, troncata), rischi cumulativi a 74 anni (secondo il formato della pubblicazione *Cancer in Italia*);
- ◆ tabulato/file con percentuale dei casi con diagnosi istologica, citologica, clinica e DCO, comprensivi della ripartizione per età 0-34; 35-64; 65-74; 75+;
- ◆ tabulato/file con rapporti mortalità/incidenza;
- ◆ tabulato/file con distribuzione delle sottolocalizzazioni anatomiche;
- ◆ tabulato/file con distribuzione delle morfologie per sede;
- ◆ tabulato/file con totale dei casi per sede, sesso e anno di registrazione;
- ◆ tabulato/file con totale dei DCO per sede, sesso e anno di registrazione;
- ◆ tabulato/file con totale dei casi con verifica microscopica (istologica e citologica) per sede, sesso e anno di registrazione;
- ◆ tabulato/file con numero di casi con morfologia sconosciuta (ICD-O 3 M-8000) e base diagnosi istologica per sede e sesso.

Questi dati vanno integrati con informazioni che riguardano principalmente:

- ◆ le fonti informative tra loro indipendenti che sono consultate dal Registro con regolarità (es: laboratori, radiologie, archivi esenzioni ecc.);
 - ◆ i criteri utilizzati nelle seguenti situazioni:
 - ◆ in quali e quanti casi viene desunta una base istologica (base diagnosi con codice "7", IARC) anziché citologica (base diagnosi con codice "5", IARC) da una metodica di prelievo citologico (agoaspirato, mieloaspirato, toracentesi, paracentesi ecc.);
 - ◆ quali sono i criteri seguiti dal Registro nell'attribuzione del codice di comportamento (/1, /2, /3) nel caso di un referto istologico di tumore dell'epitelio uroteliale in cui non sia esplicitamente riferita la condizione d'invasione o il pT;
 - ◆ in quali casi il Registro attribuisce uno specifico codice morfologico sulla base di una metodica diagnostica diversa da quella microscopica (es: tumori del SNC diagnosticati con metodi di imaging);
 - ◆ le procedure per il trattamento dei DCI;
 - ◆ le procedure seguite per il follow up dei casi (fonti, criteri, definizione date di riferimento, ricerca attiva emigrati);
 - ◆ l'inquadramento istituzionale del Registro (delibera regionale, aziendale, altro) e l'organico a disposizione.
- Verificate tutte le condizioni, la procedura di accREDITamento si conclude con l'ammissione dei dati del Registro alla Banca dati nazionale.

Verifiche periodiche dei Registri accreditati

In occasione di successivi conferimenti di dati alla Banca dati AIRTUM, il Registro è tenuto a comunicare eventuali variazioni delle procedure operative senza ripetere

la procedura di accreditamento; i dati vengono invece verificati con i medesimi criteri qualitativi dell'accREDITAMENTO iniziale e successivamente inseriti nell'archivio nazionale.

Bibliografia

1. Parkin DM. The evolution of the population-based cancer registries. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(8): 603-12.
2. Black R. Ensuring high-quality epidemiological data on cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(4): 305-06.
3. Jensen OM, Parkin DM, Mac Lennan R et al. Cancer registration, principles and methods. IARC Scientific publications n. 95, Lyon 1991.
4. Esteban D, Whelan SL, Laudico A, Parkin DM et al. Manual for cancer registry personnel. IARC Technical report n. 10, Lyon 1995.
5. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J et al. Comparability and quality control in cancer registration. IARC Technical report n. 19, Lyon 1995.
6. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents. Vol. VIII IARC Scientific publications n. 155, Lyon 2002.
7. European network of cancer registries. EUROCIM User manual. 2nd edition, Lambda plus software products, 1995.
8. Glaser SL, Clarke CA, Gomez SL et al. Cancer surveillance research: a vital subdiscipline of cancer epidemiology. *Cancer Causes Control* 2005; 16(9): 1009-19.
9. Goodman MT, Hernandez BY, Hewitt S et al. Tissues from population-based cancer registries: a novel approach to increasing research potential. *Hum Pathol* 2005; 36(7): 812-20.

CAPITOLO 2

Attività di registrazione

Casistica eleggibile

La casistica che un Registro tumori generale di popolazione assume in carico è costituita da tutti i tumori maligni insorti nella popolazione osservata. Tradizionalmente, secondo la *IX Revisione della classificazione internazionale delle malattie* (ICD-9) sono state quindi considerate le patologie comprese tra i codici 140.0 e 208.9, con un'estensione nell'intervallo 210.0-239.9 per il recupero, tra le forme benigne, *in situ* e a incerto comportamento di questa sezione, di ulteriori casi di interesse (un recupero è anche possibile grazie ai codici di procedura ICD9-CM, selezionando specifiche prestazioni). Utilizzando classificazioni con campi di tipo morfologico (ICD-O, SNOMED) sono stati considerati tutti i codici delle sezioni 8 e 9 con comportamento uguale o maggiore di 3, con l'eccezione dei tumori intracranici e intrassiali, per i quali entrano in registrazione anche le forme benigne e a comportamento incerto (/0; /1), e i tumori vescicali che comprendono anche le forme a comportamento incerto e *in situ* (/1; /2). Motivi di ordine epidemiologico hanno via via reso opportuna la registrazione di lesioni a un livello clinico-biologico precedente la fase di invasività (comportamento maligno secondo la comune accezione dell'ICD-O 3, cioè l'accertata infiltrazione del tumore con la conseguente possibilità di metastasi), per la loro importanza nel segnalare fenomeni emergenti e, soprattutto, per il monitoraggio dei programmi di screening (vedi sezione dedicata). Principalmente queste attenzioni si sono concentrate sulle forme intraepiteliali (*in situ*) dei carcinomi e in alcuni casi su lesioni displastiche identificabili nel percorso cancerogenetico di determinate neoplasie (es: cervice uterina). Analogamente, si sono diffuse nel tempo numerose deroghe alle regole di eleggibilità dei tumori multipli, registrando comunque tumori sincroni o metacroni nello stesso organo o in organi doppi, specie nel contesto di patologie oggetto di particolari procedure di diagnosi precoce o di valutazione del percorso terapeutico. Ulteriori adattamenti e integrazioni alle procedure di registrazione sono stati apportati in relazione a particolari studi ad hoc. Inoltre, la seconda e, soprattutto, la terza edizione dell'ICD-O hanno riconsiderato come "maligne" nosologie precedentemente classificate a comportamento incerto (es: tutte le emolinfopatie classificate nell'intervallo 270-289 dell'ICD-9). Pertanto la casistica eleggibile è data almeno da:

- ◆ tutti i tumori invasivi classicamente compresi nell'intervallo 140-208 dell'ICD-9, nell'intervallo C00-C97 dell'ICD-10 e con morfologia M-8000-M-9989 dell'ICD-O con comportamento /3;
- ◆ tutti i tumori intracranici e intrassiali, indipendentemente dal comportamento;
- ◆ le patologie emolinfopoietiche comprese nell'intervallo 270-289 dell'ICD-9 e con comportamento /3 nell'ICD-O;
- ◆ i tumori *in situ* (ICD-9: 230-234; ICD-10: D00-D09; ICD-O 3: M-8000-M-9989 con comportamento /2) della vescica e delle neoplasie soggette a screening;
- ◆ i tumori a comportamento incerto (/1) della vescica e delle sedi soggette a screening;
- ◆ i tumori a comportamento incerto (/1) eventualmente classificati come NSE e/o DCI.

Permanendo la necessità di rispettare i criteri di eleggibilità tradizionali (i soli tumori maligni) e le regole di registrazione (es: tumori multipli) per la produzione dei dati di incidenza, si è quindi allargata nel tempo la differenza tra la casistica effettivamente raccolta e quella utilizzata per il calcolo dell'incidenza e degli altri indicatori di occorrenza. Il che pone ogni Registro nella condizione di un pieno rispetto delle regole internazionali consentendogli, attraverso il medesimo flusso informativo, di rispondere a esigenze di approfondimento epidemiologico che sempre più hanno felicemente caratterizzato in questi anni il rapporto tra i Registri e le istituzioni di riferimento.

Casi incidenti

Sono per definizione i casi diagnosticati per la prima volta in un definito periodo di tempo, subordinatamente alle regole di validazione dei tumori multipli.

Sono considerati incidenti:

- ◆ i tumori invasivi/maligni (compresi nell'intervallo 140-208 dell'ICD-9; nell'intervallo C00-C97 dell'ICD-10 e con morfologia M-8000-M-9989 dell'ICD-O con comportamento /3) con la facoltà di non ricomprendere gli epitelomi basocellulari e squamocellulari della cute;
- ◆ i casi DCO;
- ◆ i tumori *in situ* e a comportamento incerto della vescica;
- ◆ i tumori intracranici e intrassiali, a comportamento benigno o incerto ove previsto da specifici protocolli di ricerca.¹

Ulteriori ampliamenti di casistica riguardano generalmente progetti di ricerca specifici e vanno comunque esplicitati nella presentazione dei dati.

L'evoluzione negli anni delle regole di registrazione, in particolare per la definizione dei tumori multipli, ha di fatto modificato i criteri di eleggibilità con difficoltà talora evidenti nell'analisi di casistiche storiche (es: tumori cutanei); allo stesso modo, l'evoluzione dei sistemi di classificazione delle neoplasie ha ridefinito categorie e comportamenti per cui rientrano ora nei criteri di eleggibilità casi che precedentemente ne erano esclusi e viceversa (es: mielodisplasie). Si tratta di processi evolutivi nella comprensione e nella considerazione di alcune malattie che sono parte integrante della ricerca scientifica in cui l'epidemiologia si inserisce. Nella sezione dedicata alle sedi tumorali specifiche si trattano nel dettaglio gli aspetti principali di questi cambiamenti e i possibili problemi di registrazione che ne derivano. In questo senso appare per esempio necessaria la valutazione di incidenza dei carcinomi *in situ* della mammella, data la loro importanza nel contesto degli screening. Per lo stesso motivo, qualora possibile, è utile dedicare un'analoga attenzione alle lesioni preinvasive della cervice uterina e del colon-retto. La registrazione di queste lesioni deve seguire criteri di completezza (suggeriti nella sezione del manuale dedicata alle singole sedi anatomiche), senza ovviamente interferire sugli indicatori di incidenza delle forme invasive.

Residenza

La caratteristica che meglio qualifica il ruolo e la specificità di un Registro tumori di popolazione è la possibilità di riferire i casi incidenti a un denominatore ben identificato (popolazione a rischio) e rappresentato dalla popolazione residente in una determinata area.

Il riferimento alla residenza anagrafica è più preciso per l'organizzazione delle anagrafi comunali che istituzionalmente gestiscono gli aspetti demografici della popolazione. Rispetto ad altre forme di presenza sul territorio (presenza temporanea, domicilio ecc.) la residenza identifica con maggiore stabilità una popolazione, riducendo potenzialmente le distorsioni nel caso di confronti territoriali tra aree diverse. La residenza ufficiale al momento della prima diagnosi di un tumore è di conseguenza condizione per l'inclusione del caso nell'archivio di incidenza di un territorio; essa deve essere verificata presso le anagrafi comunali o attraverso archivi (es: assistiti ASL) che a queste attingono direttamente.

Un altro problema è generato dal fattore tempo: ci dovrebbe essere una corrispondenza temporale stretta tra la "popolazione residente a rischio" e i "casi residenti incidenti"; in realtà, il dato di residenza è misurato con maggiore precisione in questi ultimi, di cui sono anche meglio conosciuti i fenomeni migratori. La corrispondenza temporale richiesta tra le due popolazioni, quindi, più che un dato di fatto è un obiettivo qualitativo che può essere per-

seguito con maggiore o minore precisione. Per quanto riguarda il "fattore tempo", generalmente i criteri di residenza richiesti ai casi sono due:

- ◆ *criterio restrittivo*: essere residenti nel giorno della diagnosi;
- ◆ *criterio allargato*: essere residenti nell'anno della diagnosi (al limite: emigrati l'1 gennaio o immigrati il 31 dicembre).

Le motivazioni a sostegno dell'una o dell'altra ipotesi appaiono generalmente più empiriche che formali; purtuttavia, il primo criterio è da considerarsi preferibile e dunque da seguire, sulla base delle seguenti considerazioni:

- ◆ i sistemi informativi su cui si basano i linkage fanno riferimento all'effettiva residenza;
- ◆ l'attuale livello di popolazione coperta in Italia è tale da comportare il rischio di duplicazioni.

Un potenziale problema della popolazione di riferimento è rappresentato dalla non perfetta coincidenza tra la popolazione residente e la popolazione assistita che in genere corrisponde a quella effettivamente presente sul territorio: quest'ultima comprende infatti anche persone temporaneamente domiciliate, talora in seguito a flussi migratori gravati da specifiche condizioni di rischio o con particolari esigenze assistenziali. Per l'interesse rappresentato dalla conoscenza del profilo epidemiologico di questi settori della popolazione (inclusi nella popolazione-bersaglio dei programmi di screening), è auspicabile la registrazione delle nuove diagnosi di tumore in queste persone, affidando a opportune stime della numerosità degli assistiti non residenti sul territorio la possibilità di ottenere indicatori utili per analisi e confronti con le caratteristiche della popolazione residente, normalmente considerata dal Registro.

Lateralità e organi pari

Qualora non sia disponibile uno specifico codice topografico per indicare la lateralità (es: colon) dovrà essere predisposta una variabile allo scopo di precisare questa informazione. La registrazione della lateralità è importante soprattutto negli organi pari (polmone, mammella, rene ecc.) ed eventualmente anche in alcuni altri organi singoli suddivisibili in lobi o sezioni (tiroide, prostata, mammella, colon, pancreas), per permettere di approfondire l'analisi dell'incidenza di più tumori ricorrenti.

La registrazione di tumori che non ricadono nella categoria dei tumori multipli secondo le regole internazionali (vedi oltre) può rappresentare, soprattutto per alcune sedi (es: mammella) un utile approfondimento in relazione alle attività di prevenzione secondaria.

Si ricorda, come precisato più in dettaglio nella sezione dedicata, che secondo le regole internazionali gli organi pari vanno comunque considerati un solo organo e i tumori morfologicamente omologhi vanno considerati un'unica volta in incidenza, indipendentemente dalla loro successiva insorgenza nell'organo controlaterale.

Lesioni premaligne

A eccezione delle neoplasie vescicali, in passato le lesioni premaligne in genere sono state escluse dagli obiettivi primari di un Registro tumori. La loro incidenza ha assunto però progressivamente un notevole peso, in particolare in alcune sedi (es: cervice uterina, colon-retto, mammella, prostata, melanoma cutaneo) su cui si concentra la diagnostica precoce, spontanea od organizzata nei programmi di screening. La trattazione in dettaglio e i suggerimenti sulle informazioni da registrare sono riportati nella sezione delle sedi tumorali specifiche.

Lesioni a comportamento incerto

Le lesioni a comportamento incerto non entrano generalmente nell'analisi di incidenza secondo le regole internazionali (con l'eccezione delle neoplasie vescicali e, a seconda dei casi, intracraniche e intrassiali), ma la loro traccia nei sistemi informativi sanitari (SDO, diagnosi istopatologiche) costituisce sia una segnalazione utile per forme che possono poi rivelarsi maligne (es: ovaio), sia una riserva informativa importante per patologie che classificazioni successive considerano a comportamento maligno (es: mielodisplasie in ICD-O 3).

Fonti dei dati

L'attività di registrazione in Italia si fonda sulla **ricerca attiva e passiva dei casi**. Per ricerca attiva si intende un processo in cui vengono consultate tutte le fonti disponibili per reperire nuovi casi e classificarli al meglio. Generalmente il Registro recluta una prima serie di informazioni dall'estrazione dei dati per mezzo di un sistema informativo locale (**ricerca passiva**); esse vengono successivamente perfezionate attraverso il reperimento e la consultazione di fonti aggiuntive quali cartelle cliniche, referti e certificazioni (**ricerca attiva**). L'integrazione attuale di diverse fonti informative, anche automatizzate, rende questa suddivisione di ormai incerta identificazione; di fatto, il Registro ha generalmente necessità di utilizzare forme attive di ricerca (con visite presso archivi, ospedali ecc.) nella fase conclusiva di definizione dei casi dubbi o con informazioni insufficienti.

L'acquisizione dei dati da molteplici fonti determina ovviamente un incremento della qualità delle informazioni disponibili aumentando, d'altro canto, il numero di segnalazioni multiple di ogni singolo caso che vanno successivamente esaminate ed eventualmente scartate. Ciò rende molto utili, per la riduzione del carico di lavoro in questa fase, procedure automatiche di record linkage dei dati riguardanti lo stesso individuo. D'altro canto, fonti diverse possono presentare sfasamenti delle variabili anagrafiche che ostacolano le procedure di accoppiamento.

Per i Registri di nuova attivazione è indispensabile, per una corretta ricostruzione dei casi prevalenti, disporre di fon-

ti relative almeno ai due anni precedenti a quello di inizio registrazione.

Fonti anagrafiche

Gli attuali sistemi di gestione dei dati sanitari fanno sempre più riferimento alle fonti anagrafiche ufficiali (Comuni) da cui attingere minimizzando le copie e le duplicazioni di dati, che sono la causa della maggior parte degli errori anagrafici. E' ovvio che il Registro debba, tra le prime sue preoccupazioni, assicurarsi la disponibilità di una fonte anagrafica ufficiale (Comune o ente a esso direttamente collegato), per l'importanza di una corretta identificazione del paziente in tutta la sua storia clinica.

In assoluto occorre privilegiare l'anagrafica di popolazione degli Uffici anagrafe e Stato civile dei Comuni. A parte i pochi casi in cui questa è disponibile automaticamente e viene aggiornata in tempo reale anche sul data set del Registro, il suo utilizzo è fondamentale anche al fine di correzioni successive (in fase di follow up o di acquisizione delle schede Istat di morte). Si ricorda che in caso di soggetti persi al follow up eventuali annotazioni di morte sono effettuate anche presso il Comune di nascita.

L'anagrafe sanitaria dell'ASL di riferimento è da considerarsi incompleta, a meno che non sia oggetto di un adeguato e costante allineamento con le anagrafi comunali o con il Ministero dell'economia (per il codice fiscale). Essa risulta utile in caso di cessazione dell'assistenza (di cui fornisce le motivazioni) o di erogazione dell'esenzione dal ticket (per i casi a non sufficiente evidenza).

Come regola, i dati anagrafici non vanno cambiati, a meno di errori. L'unico caso particolare è dato dal Comune di residenza e dall'indirizzo, se registrato (nel caso di tumori multipli possono variare più volte nello stesso paziente). In ogni caso, il Comune e l'indirizzo di residenza registrati in occasione della prima incidenza non devono essere cambiati, in quanto propri del paziente e non del caso. Possono essere registrate le variazioni di residenza (ed eventualmente le relative date) al fine di poter indirizzare correttamente il follow up verso le rispettive sedi di riferimento.

I dati anagrafici essenziali che i Registri devono archiviare per ciascun caso sono:

- ◆ cognome;
- ◆ nome;
- ◆ sesso;
- ◆ data di nascita;
- ◆ Comune di nascita;
- ◆ Comune di residenza;
- ◆ indirizzo civico di residenza (variabile facoltativa);
- ◆ data di morte;
- ◆ luogo di morte;
- ◆ luogo di emigrazione (variabile facoltativa, ma raccomandata per il follow up);
- ◆ data di emigrazione (variabile facoltativa, ma raccomandata per il follow up);

La raccolta e l'archiviazione corretta di questi dati è indispensabile per tutte le acquisizioni di informazioni successive, in particolare per la possibilità di effettuare con successo record linkage tra le diverse fonti.

I problemi più comuni sono in genere connessi a errori di data entry, a causa sia delle fonti dei dati sia dell'attività del Registro, ma altri errori possono essere generati da diversi sistemi di classificazione e di interpretazione. A titolo esemplificativo, e per suggerire possibili percorsi di controllo, alcuni tipi di sfasamenti meritano di essere approfonditi.

- ◆ *Cognome complesso* (presenza di preposizioni, accenti, apostrofi, doppio cognome, cognome straniero, inserimento del cognome da coniugata). In generale il linkage funziona se si utilizza (in integrazione) il codice fiscale, che riduce questo tipo di errore; tuttavia molte fonti non contengono il codice fiscale.
- ◆ *Nome*. Un tipo di errore è connesso alla sussistenza o all'assenza di un doppio nome; le regole dell'anagrafe di stato civile sono mutate nello scorso decennio, ed escludono il doppio nome se vi è la separazione con una virgola, ma i pazienti tendono a registrarsi secondo loro consuetudine; in altri casi è la dicitura congiunta o disgiunta a trarre in inganno (es: Gian Franco, Gian-Franco, Gianfranco). Altri tipi di errore riguardano spesso i nomi stranieri (errori ortografici) e nomi usati sia al maschile sia al femminile (Andrea) o con diversa accentazione (Élia, Elia) che possono causare erronee attribuzioni di genere.
- ◆ *Data di nascita*. Sono possibili errori materiali in fase di immissione del dato, specialmente in caso di copiatura (errori di battitura); ulteriori e più diffusi problemi dipendono dal formato della data (italiana, anglosassone) adottata da sistemi diversi (quando gli output di un programma sono utilizzati come input a cascata della fase successiva) e, frequentemente, dalla diversa riformattazione della data (riguardo le cifre del secolo) che rendono i passaggi tra i vari software (Excel, Access ecc.) ad alto rischio di errore (con generazione di casi *missing*).
- ◆ *Età*. Alle difficoltà che ovviamente possono generarsi dai problemi delle date si somma, nel calcolo automatico delle età alla diagnosi, l'effetto dell'arrotondamento, che può provocare inomogeneità delle classi di età calcolate in situazioni diverse (di norma è preferibile il troncamento all'età in anni compiuti).
- ◆ *Luogo di nascita*. E' il dato che insieme a cognome, nome, sesso e data di nascita costituisce il set minimo per l'identificazione anagrafica. Alcuni problemi possono derivare dai sistemi automatici di codificazione del Comune (es: SDO). Ne emergono alcune anomalie:
 - ◆ Comuni che sono entrati a far parte di una nuova, o di altra, provincia; in alcuni casi i codici rimangono quelli originari;

- ◆ Comuni che sono stati soppressi definitivamente o temporaneamente nei decenni passati (unificati con altri e poi ricostituiti, o che hanno cambiato nome); spesso non sono riconosciuti, a volte sono attribuiti a "estero" o comunque erroneamente (lo stesso listato del Ministero della salute non comprende buona parte di queste variazioni, peraltro segnalate dal Ministero delle finanze nel programma ufficiale che costruisce il codice fiscale; in alcuni casi le attribuzioni indicate dall'Istat sono palesemente errate); per ulteriore complicazione, nell'ultimo anno è stata avviata una procedura di revisione dei codici fiscali, con attribuzione del codice del Comune soppresso;
- ◆ Stati che hanno cambiato nome o assetto giuridico (vedi situazione precedente).
- ◆ *Comune di residenza*. Oltre al caso dei Comuni che sono entrati a far parte di una nuova, o di altra, provincia, con mantenimento dei codici originari in alcuni *data set*, non sono infrequenti tre tipi di errore:
 - ◆ attribuzione come residenza del capoluogo di Provincia;
 - ◆ errata classificazione per incompletezza della denominazione del comune (es: Villanova d'Asti attribuito a Villanova Biellese);
 - ◆ attribuzione come Comune di residenza del luogo di domicilio, attribuzione del nome di una frazione (generalmente in documentazioni cartacee).
- ◆ *Codice fiscale*. In quanto ricostruito automaticamente, contiene gli errori sulla data di nascita e sul comune di nascita; tuttavia la sintesi del cognome-nome è troppo generica per procedere a linkage; poco rilevante pare il problema degli "omocodici" (stesso codice fiscale attribuito a due cittadini, e oggetto di modifica da parte del Ministero delle finanze quando rilevato).

Sul sito web dell'AIRTUM e nella versione su CD-ROM viene messo a disposizione un listato completo di tutti i Comuni e gli Stati con l'indicazione del codice Istat originale e aggiornato e del codice fiscale, con una ricostruzione storica ove è stato possibile (i Registri possono proporre ulteriori informazioni); in alcuni non è stato possibile aggiornare il codice Istat alla nuova situazione, perché mancano riferimenti utili.

Dato il codice fiscale, si può ricostruire il luogo di nascita e chiarire differenze tra codici fiscali presenti su data set diversi: negli ultimi anni, infatti, in molte anagrafi sanitarie i codici fiscali sono stati ricostruiti sulla base dei Comuni soppressi (per cui un soggetto nato nel 1920 a Baggio, dal 1923 accorpato a Milano, può avere codice A545, relativo a Baggio o F205, relativo a Milano).

Fonti informative obbligatorie

Adeguati livelli di completezza e precisione della registrazione sono raggiungibili, anche ai fini dell'accreditamento, se il Registro utilizza almeno le seguenti fonti:

- ◆ scheda di dimissione ospedaliera (SDO);
- ◆ cartelle cliniche;
- ◆ archivi di anatomia, istologia e citologia patologica;
- ◆ archivi di mortalità.

Fonti informative integrative

In funzione di contingenze e opportunità locali, oltre alle fonti informative fondamentali precedentemente indicate, ogni Registro attinge generalmente a una o più fonti complementari:

- ◆ Registri tumori infantili (qualora operativi sullo stesso territorio);
- ◆ Registri tumori ospedalieri e d'organo (qualora presenti sullo stesso territorio);
- ◆ commissioni regionali per l'autorizzazione del rimborso delle cure all'estero;
- ◆ Registri regionali dei mesoteliomi;
- ◆ Registri nazionali di patologia (es: tumori dell'osso, retinoblastoma);
- ◆ unità operative di cure palliative, hospice, assistenza domiciliare integrata;
- ◆ servizi di radioterapia;
- ◆ servizi di diagnostica per immagini;
- ◆ servizi di laboratorio analisi;
- ◆ servizi di oncologia;
- ◆ centri screening;
- ◆ archivi di esenzione ticket per pazienti affetti da patologia oncologica;
- ◆ medici di medicina generale (MMG) e pediatri di libera scelta (PLS);
- ◆ network degli oncologi pediatrici.

Aspetti critici di fonti informative correnti

Scheda di dimissione ospedaliera (SDO)

La scheda di dimissione ospedaliera raccoglie in sintesi le informazioni principali su ciascun ricovero di un paziente. Essa è articolata in tre parti: una relativa all'identificazione del paziente stesso e alla sua posizione all'interno del Servizio sanitario nazionale, una riguardante il ricovero (reparto e data di ammissione, trasferimenti, tipo e reparto di dimissione) e una corrispondente alle patologie diagnosticate e trattate. Questo flusso informativo, disponibile a livello regionale su supporto informatico a partire dagli anni '90, rappresenta una fonte primaria di acquisizione dei dati, generalmente di facile accessibilità e in grado di consentire una buona ricostruzione del dato storico di ogni paziente, anche emergente da ricoveri fuori Regione. L'archivio SDO è una fonte primaria per i registri automatizzati, ed è essenziale per i registri manuali e semiautomatici per la ricerca delle cartelle cliniche da consultare.

Tra gli elementi critici si segnalano: possibili errori nella compilazione di dati anagrafici e criptazione degli stessi da parte di alcune Regioni; incompletezza o errori nella codifica delle patologie e dei trattamenti; modifiche dei

codici identificativi degli ospedali; chiusura della cartella clinica prima del completamento dell'iter diagnostico (nel caso di interventi chirurgici, la diagnosi istologica può pervenire dopo la chiusura della cartella, che quindi non presenterà codici di malattia oncologica). Per tali motivi ogni ricerca o record linkage sulle SDO deve essere improntato a criteri di massima sensibilità, anche a scapito della specificità, includendo codici di malattia aggiuntivi e prevedendo una ricerca separata sulle procedure chirurgiche; inoltre, nel record linkage è utile attivare diverse procedure di associazione (esempio: cognome-nome; cognome-nome-data di nascita; cognome-data nascita; blocchi diversi del codice fiscale).

In Appendice si presenta un software dedicato alla selezione di codici di malattia e procedura.

Cartelle cliniche

Rappresentano una fonte di informazioni ineludibile, in fase sia di reclutamento sia di controllo dei dati, soprattutto per ciò che concerne la definizione precisa della data di incidenza e per la disponibilità dell'anamnesi patologica remota (con evidente riferimento a tumori multipli, precedenti interventi ecc.); se in anamnesi vi è una raccolta completa di informazioni nosologiche (data e luogo di diagnosi e trattamento, sede e istotipo, trattamenti eseguiti) tali riferimenti diagnostici sono da utilizzare per la registrazione del caso e della data di incidenza.

Se da un canto la qualità della cartella clinica è migliorata, dall'altro molta parte dell'attività di prima diagnosi si svolge ora in regime ambulatoriale, a cui non sempre segue il ricovero.

Per i ricoveri "esterni" all'area di competenza del Registro, rilevati attraverso i flussi SDO, la consultazione dovrebbe essere sistematica, soprattutto presso centri nazionali oncologici di riferimento, al fine di evitare la perdita selettiva di casi importanti; la periodicità dei controlli sarà stabilita dal Registro anche in base alle necessità di ottimizzare i costi della ricerca.

Archivi di anatomia, istologia e citologia patologica

Anche questi archivi rientrano tra le fonti primarie e ineludibili per ogni Registro, in quanto forniscono una informazione insostituibile sia per quanto concerne la nosologia e l'estensione di malattia (stadio), sia in ordine alla data di incidenza della patologia neoplastica. Laddove informatizzati, consentono operazioni di record linkage. La fonte anatomo-patologica è divenuta essenziale con l'aumento dell'attività diagnostico-terapeutica e di follow up ambulatoriale, rappresentando inoltre l'unica risorsa per il recupero dei dati autoptici in grado di confermare un sospetto diagnostico non risolto in vita o di segnalare neoplasie senza evidenza clinica.

Tra i problemi che possono presentarsi si segnalano: anagrafiche incomplete e inadeguate per il record linkage; l'as-

senza di stadiazione nel referto; l'uso di termini che possono determinare una classificazione errata, per esempio, tra forme benigne, borderline e maligne che richiedono un confronto a priori sulle definizioni diagnostiche; la non disponibilità delle diagnosi in chiaro (es: compare solo "linfoma non-Hodgkin", e non il tipo, oppure mancano i dati sui linfonodi); la ripartizione su più referti di un'unica caratterizzazione della lesione.

Archivi di mortalità

Le Aziende sanitarie locali, attraverso i Registri delle cause di morte attivi dal 1996, custodiscono i dati contenuti nelle schede Istat di morte, che talora possono essere organizzati anche a livello sovrazonale (grande città, Provincia, Regione).

La disponibilità di questi dati è fondamentale per ogni Registro (e non sostituibile con i dati forniti dall'Istat, che di regola non contengono cognome e nome) poiché, integrata con i dati di incidenza, consente in particolare:

- ◆ di completare il follow up sullo stato in vita dei pazienti registrati (da condursi presso le anagrafi comunali) caratterizzando gli eventi di decesso (data, luogo, causa);
- ◆ di effettuare misure e stime di prevalenza corrette;
- ◆ di individuare casi precedentemente sfuggiti alla rilevazione di incidenza e di effettuare il trace back (anche utilizzando le eventuali indicazioni sulla durata della malattia), stimando queste perdite attraverso gli indicatori DCI (*death certification initiated*) e DCO (*death certification only*)
- ◆ di risolvere casi NSE (vedi Cap. 3);
- ◆ di correggere eventuali errori anagrafici.

Registri tumori infantili

Ove questi siano attivi nel territorio del Registro generale, l'acquisizione dei casi dovrà preferibilmente avvenire attraverso il Registro tumori infantili, onde evitare il carico di una doppia registrazione sulle principali strutture di oncologia pediatrica.

Registri tumori ospedalieri e di patologia

La consultazione di questi archivi è utile per l'integrazione dei flussi informativi, in particolare per i periodi precedenti l'avvio del Registro, per il controllo dei casi prevalenti e per scopi di ricerca scientifica.

Commissioni regionali per l'autorizzazione del rimborso delle cure all'estero

Soprattutto in caso di patologie con forte mobilità verso centri di riferimento internazionali, è necessaria la loro consultazione sistematica.

Registri mesoteliomi

Registri nazionali di patologia (es: tumori dell'osso, retinoblastoma)

Unità operative di cure palliative, hospice, assistenza domiciliare integrata

Laddove attivate, tali strutture raccolgono casistiche di pazienti spesso non trattati o non sottoposti ad accertamenti biotipici invasivi a causa dello stato avanzato della malattia. Queste casistiche consentono di risolvere parte dei casi incerti, e sono comunque da valutare come trace back in caso di tumori DCI. Assumono ovviamente particolare importanza per gli studi sui percorsi assistenziali dei pazienti oncologici.

Servizi di radioterapia

Utili nella consultazione per i periodi precedenti all'avvio del Registro, per il controllo dei casi prevalenti. In diversi frangenti consentono di recuperare stadiazione e profilo terapeutico previsti.

Servizi di diagnostica per immagini

La consultazione dei referti di diagnostica per immagini è utile per la risoluzione di casi incerti (NSE) e nei trace back, in particolare per le patologie a bassa conferma istologica (polmone, fegato, pancreas, neoplasie intracraniche).

Servizi di laboratorio analisi

La consultazione dei referti è utile per la risoluzione di casi incerti (NSE) e nei trace back, in particolare per le patologie ematologiche e per quelle dove marcatori specifici giocano un importante ruolo diagnostico.

Servizi di oncologia

I dati reperibili presso i Servizi di oncologia sono particolarmente importanti per la ricostruzione della storia di pazienti trattati chirurgicamente altrove e con cartella clinica difficilmente recuperabile. Sono essenziali per tutti gli studi con ricaduta clinica le informazioni relative alla stadiazione clinica (se integrativa di quella patologica) precedente l'inizio della terapia.

Centri screening

Attraverso lo scambio di informazioni con i Centri screening il Registro può valutare la propria completezza e arricchire le informazioni specifiche per i singoli casi; dal canto loro, questi centri possono integrare l'archivio del Registro con la storia di screening delle pazienti ed effettuare una valutazione di copertura del programma. Una specifica sezione sui rapporti tra Registro e Centri screening è presente nei paragrafi seguenti di questo manuale.

Archivi di esenzione ticket per pazienti affetti da patologia oncologica

Questi archivi sono utili per reclutare casi sfuggiti o come supporto all'identificazione della data di incidenza. Rappresentano una fonte specifica, ma possibilmente poco sensibile (per i pazienti che godono di altri tipi di coperture e di esenzioni).

Network degli oncologi pediatrici

Disponibile alla collaborazione con i Registri tumori infantili, la rete degli oncologi pediatrici può essere utile per la definizione di casi trattati in centri non raggiungibili.

Medici di medicina generale e pediatri di libera scelta

Il rapporto con i medici di medicina generale e con i pediatri di libera scelta è di particolare utilità nei controlli di “secondo livello” per i casi che non ricevono sufficiente documentazione dalle fonti primarie.

Infine, l’esecuzione in una certa data di un test clinico o di una terapia dimostra evidentemente lo stato in vita del paziente; la disponibilità di tali fonti può essere utile anche ai fini di un completamento del follow up, laddove vi siano difficoltà di acquisizione dell’informazione presso le anagrafi comunali.

Sistemi di record linkage

La sempre maggiore disponibilità di archivi automatizzati delle principali fonti di dati (SDO, anatomia patologiche ecc.) rende indispensabile, anche per i Registri non automatizzati, attivare sistemi di record linkage che permettano la selezione di casi di interesse e la successiva unificazione di diverse informazioni relative a un singolo caso. I sistemi di link possono variare in base alla complessità degli archivi, alla loro numerosità, alle risorse informatiche disponibili, alle performance richieste.

Le procedure migliori per individuare i soggetti sono quelle che prevedono diverse chiavi di link gerarchiche in quanto l’utilizzo, per esempio, del codice fiscale, spesso ricostruito, risente di eventuali errori nelle informazioni che lo generano; le possibili chiavi si costruiscono accorpando alcuni dati anagrafici o parte di essi (es: cognome, iniziale del nome, data di nascita ecc.) avendo avuto cura di eliminare spazi, apostrofi, accenti da cognome e nome.

Le selezioni dei casi di interesse devono essere generalmente improntate (a meno di specifiche esigenze in senso opposto) a criteri di massima sensibilità, anche a scapito della specificità (per esempio, nel caso delle SDO, includendo codici di malattia aggiuntivi o prevedendo ricerche separate sulle procedure chirurgiche). L’analisi dei mancati link sarà inoltre fonte di perfezionamento delle chiavi di linkage e dei criteri di selezione.

In Appendice viene presentato un software prodotto dal CRO di Aviano, già utilizzato nell’ambito dello studio CARL, che consente l’appaiamento di casi basato sui dati anagrafici mediante un approccio probabilistico, che consente quindi di non perdere casi in cui errori materiali abbiano prodotto distorsioni del dato anagrafico.

Raccolta dei dati Tracciato standard

L’AIRTUM attraverso un gruppo tecnico di lavoro, ha a suo tempo elaborato un tracciato record che costituisce la struttura della Banca dati nazionale.² L’insieme delle varia-

bili richieste comprende le principali variabili indicate come “essenziali” a livello internazionale^{3,4} e costituisce un riferimento di base comune a tutti i Registri italiani che garantisce la pronta disponibilità di informazioni immediatamente condivisibili per gli studi nazionali in corso. Per alcune patologie (come il cancro della mammella) sono già operativi progetti di ricerca condivisi che, a partire dal database nazionale, comprendono ulteriori variabili di approfondimento clinico-biologico, anch’esse allineate con le raccomandazioni internazionali.

Incidenza

Sono raccolti i tumori maligni incidenti nel periodo di attività considerato, sulla base dei sistemi di classificazione in uso al momento della definizione del caso. Si raccolgono anche i tumori registrati e definiti come benigni, incerti e *in situ*, sulla base della classificazione utilizzata dal Registro al momento della definizione del caso (questo vale per i Registri che abitualmente raccolgono anche tumori non maligni). Per la definizione dei tumori multipli si segue la classificazione IARC/IACR/ENCR 2004.⁵

Dovrà essere inviato tutto il periodo di incidenza disponibile. Ogni nuovo invio dovrà comprendere, oltre ai nuovi dati di incidenza, anche tutti i casi incidenti negli anni precedenti (con le eventuali correzioni e integrazioni apportate nel frattempo), indipendentemente dal fatto che siano già stati trasmessi.

Tracciato record incidenza

Nel caso di formato tipo testo il numero di digit indicato in **tabella 1** a pagina 26 rappresenta la lunghezza della variabile nel tracciato. Le variabili devono essere inserite in successione e in ogni record la loro posizione deve essere costante. Nel caso di formato tipo database va seguito il tracciato riportato in **tabella 1** per quanto riguarda il tipo di variabile. Ulteriori variabili possono essere raccolte e implementate nel data set inviato alla banca dati. In particolare, si raccomanda l’utilizzazione di specifiche variabili per identificare:

- ◆ codici caso precedentemente in uso, quando vi sia stata una variazione del sistema di codifica;
- ◆ codici paziente precedentemente in uso, quando vi sia stata una variazione del sistema di codifica;
- ◆ uno specifico codice di classificazione del caso (variabile “TIPO CASO”), secondo la seguente terminologia
 - ◆ C = caso vero incidente
 - ◆ M = “missing” rispetto ai dati forniti alla IARC
 - ◆ D = DCO
 - ◆ N = non residente alla diagnosi, caso insorto nel periodo di osservazione
 - ◆ X = casi ripetuti secondo IARCrg Tools-routine multipli
 - ◆ R = casi NSE o DCI non ancora definiti (valore temporaneo, non entra nel data set da inviare alla Banca dati);

◆ un codice specifico (variabile “CASO MULTIPLO”) che consenta di distinguere, nei pazienti con tumori multipli, gli eventi di malattia tumorale maligna successivi al primo; ai fini delle misure di sopravvivenza, infatti, si considera solo il primo tumore maligno (o nel caso della vescica con qualunque comportamento) e comunque non DCO e non rilevato all’autopsia, a meno che questo non sia un tumore epiteliale della cute; tale codice è da utilizzare qualora il data set non contempli un’altra modalità di riconoscimento di questi casi;

◆ lo stadio TNM, secondo quanto indicato nello specifico paragrafo.

Ogni data set inviato alla banca dati o alla IARC deve naturalmente essere archiviato in copia e tenuto stabilmente presso il Registro senza ulteriori modifiche, per scopi di verifiche o accertamenti successivi.

Mortalità

Sono raccolti i **dati individuali** relativi ai decessi **per tutte le cause** avvenuti tra i residenti nell’area di attività del

Tabella 1. Tracciato record incidenza Banca dati AIRTUM

Variabile	Lunghezza	Tipo	Descrizione
IDRT	2	carattere	identificativo registro: variabile attribuita a livello centrale
IDPZ	34	carattere	identificativo paziente: lunghezza variabile, adattata alla più lunga presente
IDCASO	7	carattere	identificativo tumore: con il campo precedente rappresenta la chiave di incrocio che deve essere unica e rimanere invariata nel tempo (tumori multipli)
SESSO	1	carattere	sesso: valori ammessi: 1 = maschio, 2 = femmina, 3 = altro o sconosciuto. Il valore 3 non è accettato dal <i>check</i> e deve essere utilizzato solo dopo verifica
GGNASC	2	numero	giorno di nascita
MMNASC	2	numero	mese di nascita
AAAANASC	4	numero	anno di nascita, comprensivo di millennio e secolo
DATANASC	10	data	data di nascita: in alternativa (preferibile) ai campi precedenti, nel formato gg/mm/aaaa
COMNASC	6	carattere	comune di nascita: codice Istat (utilizzare il <i>file</i> di riferimento nell’Appendice). Il campo comprende 6 digit: i codici più brevi devono essere allineati a destra e gli spazi a sinistra riempiti da 0; da qui la necessità di considerarlo come campo carattere
COMRES	2	carattere	comune di residenza: codice Istat (utilizzare il <i>file</i> di riferimento nell’Appendice)
GGINCI	2	numero	giorni di incidenza
MMINCI	2	numero	mese di incidenza
AAAAINCI	4	numero	anno di incidenza: comprensivo di millennio e secolo
DATAINCI	10	data	data di incidenza: in alternativa (preferibile) ai campi precedenti, nel formato gg/mm/aaaa
GGINSE	2	numero	giorno di inserimento del caso: procedura di controllo completezza
MMINSE	2	numero	mese di inserimento del caso: procedura di controllo completezza
AAAAINSE	4	numero	anno di inserimento del caso: procedura di controllo completezza: comprensivo di millennio e secolo
DATAINSE	10	data	data di inserimento del caso: procedura di controllo completezza; in alternativa (preferibile) ai campi precedenti, nel formato gg/mm/aaaa
ICD01T	5	xxx.x carattere	ICD-O 1 topografia
ICD01M	6	xxxx.x carattere	ICD-O 1 morfologia+comportamento
GICD01	1	carattere	grading ICD-O 1
ICD9	5	xxx.x carattere	ICD-9
ICD02T	5	xxx.x carattere	ICD-O 2 topografia
ICD02M	6	xxxx.x carattere	ICD-O 2 morfologia+comportamento
GICD02	1	carattere	grading ICD-O 2
ICD02COD	1	carattere	codifica ICD-O 2: specificare se i codici ICD-O 2 sono stati inseriti dal Registro (0) o prodotti tramite programma di transcodifica (1)
ICD10	5	xxx.x carattere	ICD-10
ICD10COD	1	carattere	codifica ICD-10: specificare se i codici ICD-10 sono stati inseriti dal Registro (0) o prodotti tramite programma di transcodifica (1)
ICD03T	5	xxx.x carattere	ICD-O 3 topografia: deve essere comunque fornita (originale o transcodificata)
ICD03M	6	xxxx.x carattere	ICD-O 3 morfologia+comportamento: deve essere comunque fornita (originale o transcodificata)
GICD03	1	carattere	grading ICD-O 3
ICD03COD	1	carattere	codifica ICD-O 3: specificare se i codici ICD-O 3 sono stati inseriti dal Registro (0) o prodotti tramite programma di transcodifica (1)



Registro. La necessità dei dati individuali è legata alla possibilità di utilizzo del software SEER*Stat (vedi Cap. 5). Qualora ciò non fosse possibile, si invita a inviare dati aggregati concordando variabili e formato con i gestori della banca dati. La preferenza è data alla mortalità Istat; se questa non è disponibile si potrà utilizzare la mortalità locale nelle aree dove essa è disponibile e affidabile. Per l'acquisizione delle cause di morte esiste la possibilità di valutare il linkage con l'archivio Istat nazionale. La mortalità dovrà essere fornita per tutta l'area di attività

del Registro e per tutto il periodo disponibile. Ogni nuovo invio dovrà comprendere, oltre ai nuovi dati di mortalità, anche tutti i decessi avvenuti negli anni precedenti, indipendentemente dal fatto che siano già stati trasmessi.

Tracciato record mortalità

Nel caso di formato tipo testo il numero di digit indicato in **tabella 2** (pag 28) rappresenta la lunghezza della variabile nel tracciato. Le variabili vanno inserite in successione e in ogni record la loro posizione deve essere costante. Nel

Variabile	Lunghezza	Tipo	Descrizione
ICCC	6	xxxx.x carattere	<i>International classification of childhood cancer</i> : da utilizzarsi per tumori in soggetti di età inferiore ai 15 anni; può essere transcodificata tramite il <i>Child-check</i> ICD-O 1 e ICD-O 2
ICCCCOD	1	carattere	codice ICC: specificare se i codici ICC sono stati inseriti dal Registro (0) o prodotti tramite programma di transcodifica (1)
BASE	1	carattere	base della diagnosi: 0 = solo certificato di morte (DCO) 1 = solo clinica 2 = solo indagini cliniche 4 = marcatori tumorali specifici (vedi sezione del manuale) 5 = esami citologici 6 = esame istologico su metastasi 7 = esame istologico su primitivo 9 = ignoto N.B.: allo scopo di poter distinguere gli esami autoptici codificare: 3 = autopsia senza istologia (altrimenti codificata come "2") 8 = autopsia con istologia (altrimenti codificata come "6" o "7")
STATO	1	carattere	stato in vita: 1 = vivo; 2 = deceduto 3 = perso al <i>follow up</i>
GGFOLLO	2	numero	giorno di <i>follow up</i>
MMFOLLO	2	numero	mese di <i>follow up</i>
AAAAFOLLO	4	numero	anno di <i>follow up</i> : comprensivo di millennio e secolo
DATAFOLLO	10	data	data di <i>follow up</i> : in alternativa (preferibile) ai campi precedenti e nel formato gg/mm/aaaa
CAUSA9	5	xxx.x carattere	causa di morte ICD-9
CAUSA10	5	xxx.x carattere	causa di morte ICD-10 (se disponibile)
DCI	1	carattere	<i>Death certification initiated</i> : caso non originato dal certificato di morte (0) o caso originato dal certificato di morte (1)
CHECK	1	carattere	check IARC (Capitolo 5): i dati in ICD-O 3 dovranno essere sottoposti prima dell'invio al controllo <i>check</i> della IARC (IARCrgTools scaricabile dal sito http://www.iacr.com.fr ; DEPeditis scaricabile dal sito http://www.enrc.com.fr/download.htm); i programmi non dispongono al momento di una versione aggiornata del <i>Child-check</i> . Codifiche: 1 = controllo effettuato, 2 = controllo non effettuato (es: tumori non maligni)
VERIFI	1	carattere	verifiche per studi specifici: tra gli studi specifici il progetto EURO CARE è ormai da molti anni una delle attività collaborative consolidate di molti Registri. Per la partecipazione a questo progetto sono stati concordati controlli specifici, oltre ai check IARC. Le combinazioni sede/morfologia per le quali è necessario effettuare la verifica, con correzione degli errori o conferma dei dati riguardano: ❖ basalioma insorgente sul labbro (ICD-9 140) ❖ adenocarcinoma a cellule basali (ICD-O 3 M-8147.3), accettato solo con ghiandole salivari (ICD-9 142); altre sedi richiedono verifica ❖ adenocarcinoma villosa (ICD-O 3 M-8262.3), accettato solo con stomaco (ICD-9 151), intestino tenue (ICD-9 152), colon (ICD-9 153), retto (ICD-9 154) e colestici (ICD-9 156); altre sedi richiedono verifica codifiche: 1 = non soggetto a verifiche EURO CARE; 2 = verifica effettuata, dato confermato.

Tabella 2. Tracciato record mortalità Banca dati AIRTUM

Variabile	Lunghezza	Tipo	Descrizione
IDRT	2	carattere	identificativo registro: variabile attribuita a livello centrale
SESSO	1	carattere	sex: valori ammessi: 1 = maschio; 2 = femmina
AAAAMOR	4	numero	anno di morte: comprensivo di millennio e secolo
ETA	3	numero	età in anni compiuti
COMNAS	6	carattere	comune di nascita: codice Istat Il campo comprende 6 digit: i codici più brevi devono essere allineati a destra e gli spazi a sinistra riempiti da 0; da qui la necessità di considerarlo come campo carattere
COMRES	6	carattere	comune di residenza: secondo la classificazione Istat
CAUSA9	5	xxx.x carattere	causa di morte ICD-9
CAUSA10	5	xxx.x carattere	causa di morte ICD-10: se disponibile

caso di formato tipo database va seguito il tracciato riportato in tabella 2 per quanto riguarda il tipo di variabile.

Popolazioni

Sono raccolti i dati di popolazione relativi agli anni per i quali il Registro ha contribuito alla banca dati con dati di incidenza e mortalità. Devono essere inviate le popolazioni relative a tutto il periodo di incidenza e mortalità disponibili. Ogni nuovo invio dovrà comprendere, oltre ai nuovi dati, anche le popolazioni relative agli anni precedenti, indipendentemente dal fatto che siano già state trasmesse.

Tracciato record popolazioni

Nel caso di formato tipo testo il numero di digit indicato in tabella 3 rappresenta la lunghezza della variabile nel tracciato. Le variabili devono essere inserite in successione e in ogni record la loro posizione deve essere costante. Nel caso di formato tipo database va seguito il tracciato riportato in tabella 3 per quanto riguarda il tipo di variabile.

Dettaglio su alcune variabili essenziali Identificativo del caso

Alle variabili anagrafiche già elencate precedentemente vanno aggiunti due codici in grado di identificare univo-

camente e in forma anonima un caso, permettendone così la condivisione per studi multicentrici nel rispetto della riservatezza dei dati personali sensibili. A un primo codice è demandata l'identificazione del paziente: esso pertanto accompagnerà senza variazioni ogni segnalazione di incidenza permettendo l'identificazione di tumori (multipli) appartenenti allo stesso soggetto e i conseguenti approfondimenti correlati (prevalenza, sopravvivenza ecc.); il secondo codice deve evidentemente, e in maniera altrettanto univoca, identificare il singolo tumore. Dall'abbinamento dei due codici ogni lesione deve poter essere in ogni momento identificata e correttamente attribuita.

Data di incidenza

La definizione della data di incidenza è un momento cruciale della ricognizione della documentazione disponibile per ogni singolo caso, per la possibilità di introdurre distorsioni, in un senso e nell'altro, nella definizione del momento iniziale di emergenza di una neoplasia, con ripercussioni sul suo stadio, sulla sopravvivenza dei pazienti e sulla confrontabilità dei criteri seguiti da ogni singolo Registro.

La regola tradizionalmente più diffusa ha per lungo tempo suggerito di considerare come data di incidenza la

Tabella 3. Tracciato record popolazioni Banca dati AIRTUM

Variabile	Lunghezza	Tipo	Descrizione
IDRT	2	carattere	identificativo registro: variabile attribuita a livello centrale
SESSO	1	carattere	sex: valori ammessi 1 = maschio; 2 = femmina
ANNO	4	numero	anno di residenza: comprensivo di millennio e secolo
ETA	3	numero	età annuale: preferibile
CLETA	2	carattere	età in classi: solo se non disponibile l'età annuale. Le classi devono avere ampiezza quinquennale, possibilmente scorporando l'età "0" (0, 1-4; 5-9, 10-14 etc.) fino alla classe "85+"; nel caso l'ultima classe sia diversa da "85+" ciò va segnalato in occasione dell'invio dei dati
COMRES	6	carattere	comune di residenza: secondo la classificazione Istat (utilizzare il file di riferimento nell'appendice)
NUMERO	8	numero	numero di soggetti: i dati di popolazione devono essere inviati in forma aggregata e per ogni raggruppamento deve essere indicata la numerosità dei residenti

data del ricovero ospedaliero nel corso del quale la neoplasia è stata diagnosticata. L'attuale organizzazione dei servizi sanitari, soprattutto in seguito alla diffusione massiccia di indagini diagnostiche a bassa invasività e alta efficienza (come la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica, l'endoscopia e la citoaspirazione eco- e radioguidata) fa sì che la diagnosi di tumore sia posta sempre più spesso prima del ricovero ospedaliero, di solito attuato in funzione terapeutica e di stadiazione della patologia.

Tutte queste considerazioni, oggetto di ampio dibattito anche in sede internazionale,⁶ hanno condotto alla scelta della data di incidenza nell'ambito dei seguenti momenti diagnostici nella storia clinica dei pazienti:

- ◆ data dell'esame anatomopatologico (qualitativamente più accurata e affidabile);
- ◆ data di diagnosi clinica/strumentale (definitiva e non limitata all'espressione di un dubbio);
- ◆ data del ricovero ospedaliero durante il quale è posta la prima diagnosi di tumore;
- ◆ altre date (terapie, morte ecc.).

Secondo le indicazioni internazionali il criterio di scelta della data di diagnosi è quindi ricavabile considerando la scala gerarchica (a priorità decrescente) indicata di seguito, assegnando la preferenza alla prima data disponibile. Se un evento a priorità più alta è registrato **entro i tre mesi** dalla data inizialmente scelta deve essere considerata la data a più alta priorità.

In ordine di priorità decrescente si devono considerare:

- a. data della prima conferma istologica o citologica "certa" della neoplasia (con l'eccezione della conferma microscopica effettuata all'autopsia); la data deve riferirsi all'accettazione del campione presso il laboratorio di anatomia patologica;
- b. data del ricovero ospedaliero durante il quale viene formulata la prima diagnosi di tumore;
- c. al di fuori di un ricovero ospedaliero: data del primo esame clinico o strumentale in cui viene formulata la diagnosi di tumore;
- d. altre date rispetto alle indicazioni a, b, c;
- e. data di morte, nel caso l'unica informazione presente sia la morte per neoplasia del paziente (DCO) o quando la diagnosi di neoplasia sia posta unicamente nel corso del riscontro autoptico senza precedenti riscontri clinici (situazione in cui il caso è escluso dall'analisi di sopravvivenza).

Qualsiasi sia la data di incidenza disponibile, essa non può ovviamente mai essere posteriore alla data di inizio di un eventuale trattamento specifico o alla decisione di non trattare il paziente o alla sua morte.

La scelta della data di incidenza (data della prima modalità di diagnosi) non determina necessariamente il livello della variabile "base della diagnosi", che deve indicare comunque il livello diagnostico più elevato in termini di certezza, conseguito durante tutto l'iter del paziente.

I tumori metacroni devono essere registrati con una propria data di incidenza, in accordo con le regole dei tumori multipli (vedi Cap. 3). Tumori metacroni antecedenti l'inizio dell'attività del Registro, se reperiti, devono essere inclusi nell'archivio, ma non vanno considerati ai fini dell'incidenza; ai fini dell'analisi di sopravvivenza, a meno che la prima neoplasia non sia maligna oppure sia una neoplasia epiteliale della cute, i tumori successivi non saranno considerati, a prescindere dalla loro eleggibilità come tumori multipli.

Base della diagnosi

Si richiama lo schema da utilizzarsi per la classificazione della base diagnosi ai fini della Banca dati AIRTUM, in quanto utile per la trattazione successiva (tabella 4, pag. 30). Per migliorare la sensibilità sulle fonti diagnostiche, anche limitatamente a sedi di maggiore interesse, è possibile utilizzare un'altra classificazione, utile a differenziare la tipologia di indagine diagnostica effettuata e, nel caso di accertamenti istologici e citologici, la tipologia di prelievo (istologia da agobiopsia, biopsia chirurgica, biopsia endoscopica o biopsia autoptica; citologia esfoliativa, su versamento o su aspirato; ematologia su sangue o su midollo). Si ricorda infine che le diagnosi citogenetiche e molecolari, da considerare di qualità superiore all'istologia microscopica, rientrano comunque nei codici 6, 7 e 8.

Problemi e casi particolari nell'attribuzione di questa variabile sono discussi in dettaglio nel capitolo 3.

Codifica topografica e morfologica

Come stabilito a livello internazionale, la codifica ICD-O 3 deve essere considerata ufficiale e normativa, sia per la topografia sia per la morfologia, dal momento che consente la migliore fedeltà possibile alle attuali classificazioni nosologiche utilizzate nella diagnostica clinica e istocitopatologica. Quindi, di norma, le neoplasie dovrebbero essere codificate direttamente in ICD-O 3. Per le regole in dettaglio di questa classificazione si rimanda al testo ufficiale, disponibile anche in lingua italiana.⁷ Relativamente all'impatto sulle regole di registrazione, queste sono discusse nei capitoli seguenti.

Estensione e stadiazione

La registrazione dell'estensione e stadiazione dei tumori alla diagnosi segue le raccomandazioni pubblicate a livello internazionale (ENCR). Essa è presupposto indispensabile negli studi clinici e nelle valutazioni di impatto degli screening. La stadiazione registrata deve essere quella derivante da documenti ufficiali (referti anatomopatologici, cartelle cliniche, referti oncologici). Qualsiasi deroga a questa regola (ricostruzioni effettuate dal Registro sulla base di documentazione diversa) deve essere indicata nella presentazione dei dati. In ogni caso, la stadiazione deve seguire rigorosamente le regole condivise a livello internazionale, indicate nel successivo paragrafo.

Sistema TNM

L'estensione della neoplasia deve essere registrata in accordo con le regole del sistema TNM.⁸ Questo sistema non è utilizzabile per la stadiazione di linfomi, leucemie e tumori cerebrali; la stadiazione delle neoplasie è discussa nella sezione a queste dedicata. L'evidenza di metastasi a distanza viene indicata con il codice M = 1.

La stadiazione è basata sul miglior livello di indagine diagnostica **nella fase iniziale della malattia** ed è mirata alla pianificazione della terapia migliore. La stadiazione TNM può essere ricavata dall'esame anatomopatologico dei reperti chirurgici (pTNM); in assenza di trattamento chirurgico, è basata sulle indagini clinico-strumentali effettuate in concomitanza con la diagnosi (cTNM).

Altri prefissi servono a indicare il contesto in cui è stata effettuata la stadiazione.

◆ "y" indica una classificazione effettuata durante (dopo

il primo ciclo) o dopo una terapia multimodale in grado di modificare il decorso della malattia; a seconda della modalità di classificazione vi saranno un ypTNM e un ycTNM. Un caso tipico è dato dagli interventi chirurgici preceduti da radioterapia o radio-chimioterapia (retto, cavo orale ecc.). L'individuazione di metastasi durante il primo ciclo di trattamento non influenza la stadiazione originaria della lesione.

◆ "a" indica che la classificazione è stata posta per la prima volta in corso di autopsia (aTNM).

◆ "r" individua tumori recidivi stadiati dopo intervallo libero da malattia (rTNM). Non va confuso con la stadiazione dei residui di malattia dopo trattamento che, in parallelo al T del TNM, sono definiti da RX-R0-R1 (residui microscopici)-R2 (residui macroscopici).

◆ "m" caratterizza la presenza di tumori multipli in una sola sede (mTNM).

Tabella 4. Base della diagnosi

Codice	Descrizione	Criteri
0	DCO (Death certificate only)	l'informazione disponibile viene da un certificato di morte
<i>diagnosi non microscopica</i>		
1	clinica	diagnosi effettuata prima della morte, ma senza alcuno dei codici seguenti (codici 2-7)
2	indagini clinico-strumentali	tutte le tecniche diagnostiche (inclusi radiodiagnostica, endoscopia, imaging, ecografia) senza successivo esame istopatologico, chirurgia esplorativa
3	autopsia senza istologia	diagnosi macroscopica (categoria aggiunta rispetto alla tabella IARC/IACR, per separare il dato dell'osservazione diretta del tumore in fase autoptica)
4	marker tumorali specifici	diagnosi effettuata tramite marcatori biochimici e/o immunologici che sono specifici per una certa sede tumorale
<i>diagnosi microscopica</i>		
5	citologia	esame di cellule prelevate da una sede tumorale primitiva o secondaria (inclusi agoaspirato ed esame di fluidi estratti per via endoscopica); include inoltre l'esame microscopico del sangue periferico e degli aspirati midollari
6	istologia su metastasi	esame istologico effettuato su metastasi, ivi compresi i campioni autoptici
7	istologia su tumore primitivo	esame istologico di tessuto dal tumore primitivo, comunque ottenuto, ivi comprese qualsiasi tecnica di escissione e biopsie osteomidollari; comprende anche campioni autoptici del tumore primitivo
8	autopsia con istologia concomitante o precedente	categoria aggiunta rispetto alla tabella IARC/IACR, per separare il dato dell'osservazione diretta del tumore in fase autoptica
9	modalità di diagnosi sconosciuta	

**Tabella 5. Valori convenzionali di T corrispondenti
a T_{localizzato} e T_{avanzato}**

Sede	Localizzato	Avanzato
labbro e cavità orale	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
faringe	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
laringe	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
seni paranasali	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
ghiandole salivari	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
tiroide	T ₁ -T ₃	T ₄
esofago	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
stomaco	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
intestino tenue	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
colon-retto	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
canale anale	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
fegato	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
colecisti	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
dotti extraepatici e ampolla di Vater	T ₁ -T ₂	T ₃
pancreas	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
polmone	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
pleura	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
osso	T ₁	T ₂
tessuti molli	T ₁	T ₂
cute	T ₁ -T ₃	T ₄
melanoma	T ₁ -T ₃	T ₄
mammella	T ₁ -T ₃	T ₄
vulva	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
vagina	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
utero cervice	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
utero corpo	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
ovaio	T ₁	T ₂ -T ₃
salpinge	T ₁	T ₂ -T ₃
trofoblasto	T ₁	T ₂
pene	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
prostata	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
testicolo	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
rene	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
pelvi renale e uretere	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
vescica	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
uretra	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄
occhio	T ₁ -T ₃	T ₄
<i>eccezione: sarcoma dell'orbita</i>	<i>T₁-T₂</i>	<i>T₃-T₄</i>

E' importante considerare ulteriori aspetti:

- ◆ il Registro deve indicare, ove possibile, il miglior livello disponibile, quindi il pTNM;
- ◆ nella maggior parte dei casi la stadiazione anatomo-patologica si riferisce solo al T e all'N, mentre la valutazione sulle metastasi avviene su base clinica; in questi casi sarebbe più corretto distinguere tra pTNM e pTNcM;
- ◆ per garantire la confrontabilità tra centri, è necessario poter distinguere i casi in cui la stadiazione è stata condotta in fase clinica ed è presente nella documentazione originaria, rispetto ai casi in cui è il Registro ad aver effettuato la stadiazione; tale ultima condizione è da annotare, eventualmente anche a mezzo di una variabile aggiuntiva;
- ◆ comunque è preferibile che un caso sia stadionato dal Registro come Tx e/o Nx e/o Mx, piuttosto che forzare la stadiazione in assenza di elementi di base sufficienti (come spesso avviene negli anziani per i quali è improponibile l'esecuzione di indagini invasive), oppure sulla base di elementi tardivi rispetto alla diagnosi o addirittura successivi al trattamento, come nelle stadiazioni in corso di follow up; la presenza di stadiazioni esaustive sul totale della casistica dovrebbe essere valutato come elemento critico.

TNM "condensato"

Nell'eventuale indisponibilità di documentazione sulla stadiazione TNM completa, e qualora i protocolli di ricerca lo prevedano, i Registri possono ricorrere all'assegnazione di un livello di estensione della malattia alla diagnosi secondo il seguente schema TNM "condensato" (*condensed*), proposto dall'ENCR nel 2002:⁹

T =	L (localizzato)	A (avanzato)	X (indisponibile)
N =	0	+	X
M =	0	+	X

ove "T" e "N" sono ricavati, se possibile, dalla diagnosi anatomopatologica o, in subordine, dalla diagnosi clinico-strumentale (endoscopia, ecografia, Rx ecc.). Il fattore "M" può essere basato sulla migliore informazione disponibile (clinica, strumentale o patologica) o anche su segni e sintomi tipici.

I valori di T che corrispondono alle categorie "localizzato" e "avanzato" e un dettaglio delle categorie T "avanzate" sono riportati nelle **tabelle 5 e 6**.

Lo stadio N+ si riferisce all'invasione dei linfonodi regionali. La definizione dei linfonodi regionali per ogni sede anatomica è riportata in **tabella 7** di pagina 34.

Come emerge dalla **tabella 7**, la corretta definizione di T e N per alcune sedi primitive richiede un dettaglio di sottosede.

Se la sede primitiva è sconosciuta (codice: C80.9 nell'ICD-O 3) T e N non possono essere assegnati; lo stadio

Tabella 6. Definizioni convenzionali di T corrispondenti a T_{avanzato}

Sede	Criterio minimo T _{avanzato}	Descrizione
labbro e cavità orale	T ₃	❖ tumore con dimensione massima >4 cm
faringe, incluso base lingua, palato molle e ugola		
orofaringe	T ₃	❖ tumore con dimensione massima >4 cm
nasofaringe	T ₃	❖ tumore con invasione di ossa o seni paranasali
ipofaringe	T ₃	❖ tumore con dimensione massima >4 cm o fissazione dell'emilaringe
laringe		
sovraglottica	T ₃	❖ tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di: area post cricoide/tessuto pre-epiglottico/spazio paraglottico/cartilagine tiroide
glottica	T ₃	❖ tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale, interessamento dello spazio paraglottico, cartilagine tiroide
sottoglottica	T ₃	❖ tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale
seni paranasali		
mascellare	T ₃	❖ vedi manuale TNM
etmoidale	T ₃	❖ vedi manuale TNM
ghiandole salivari (parotide, sottomandibolare, sottolinguale)	T ₃	❖ tumore con dimensione massima >4 cm o estensione extracapsulare
tiroide	T ₄	❖ estensione extracapsulare o istotipo anaplastico
esofago	T ₃	❖ estensione oltre la tonaca muscolare
stomaco	T ₃	❖ invasione della sierosa (peritoneo viscerale)
intestino		
tenue	T ₃	❖ estensione oltre la tonaca muscolare
colon-retto	T ₃	❖ estensione oltre la tonaca muscolare
canale anale	T ₃	❖ tumore con dimensione massima >5 cm
fegato (e dotti intraepatici)	T ₃	❖ lesioni multiple con diametro >5 cm o interessamento di un ramo principale della vena porta o delle vene epatiche
colecisti	T ₃	❖ invasione della sierosa (peritoneo viscerale) o invasione delle strutture adiacenti
dotti biliari extraepatici	T ₃	❖ invasione delle strutture adiacenti: fegato, pancreas, duodeno, colecisti, colon, stomaco



M+ è peraltro automaticamente ricavabile. Il valore “X” per il TNM “condensato” dovrebbe essere riservato ai casi in cui non sia possibile ricavare informazioni da alcun elemento dell’intera documentazione. Nel caso in cui l’attribuzione “X” sia il frutto della ricognizione degli esami anatomopatologici, un opportuno codice “L” o “A” può essere attribuito sulla base della sola documentazione clinica (se disponibile). Per la stadiazione N o M il valore “X” deve essere attribuito qualora non vi sia ragionevole evidenza di negatività. Per esempio, il codice N0/M0 (invece di NX/MX) può essere attribuito in assenza di reperimento dei linfonodi regionali in un pezzo operatorio, o in caso di resezione endoscopica di un tumore intestinale.

Tumori classificati come non resecabili devono essere classificati con i casi M+ anche in assenza di evidenti metastasi, poiché a prognosi analoga alle neoplasie metastati-

che. Questa classificazione permette di distinguere i casi non resecabili da quelli resecati in cui non è possibile disporre del referto istopatologico.

Il risultato finale della stadiazione TNM “condensata” prevede quindi:

- ◆ tumore localizzato (TL/N0/M0)
- ◆ tumore con diffusione locale (TA/N0/M0)
- ◆ tumore a diffusione regionale (ogni T/N+/M0)
- ◆ tumore in stadio avanzato
 - ◆ metastatico (ogni T/ogni N/M+)
 - ◆ non resecabile (Mx) (*esclusi i carcinomi prostatici*)
- ◆ estensione sconosciuta (TX/NX/MX)

Per i tumori di mammella, cervice e colon-retto è comunque necessario il massimo impegno per una stadiazione in dettaglio (pTNM completo), più adatta a soddisfare le esigenze valutative dei programmi di screening.

Sede	Criterio minimo T _{avanzato}	Descrizione
ampolla di Vater	T ₃	❖ invasione del pancreas o strutture adiacenti (la parete duodenale è considerata T ₂)
pancreas	T ₃	❖ tumore non limitato al pancreas
polmone, mesotelioma	T ₃	❖ vedi manuale TNM
pleura	T ₃	❖ vedi manuale TNM
osso	T ₂	❖ tumore con dimensione massima >8 cm
tessuti molli	T ₂	❖ tumore con dimensione massima >5 cm
carcinoma cute (escluso palpebra, vulva e pene)	T ₄	❖ invasione delle strutture dermiche profonde (cartilagine, muscolo scheletrico, osso)
melanoma maligno cute (escluso palpebra)	pT ₄	❖ tumore con spessore >4 mm
mammella	T ₄	❖ qualsiasi dimensione con invasione della parete toracica o della cute
vulva	T ₃	❖ tumore con invasione oltre la vulva o perineo (uretra, vagina, ano/retto, vescica)
vagina	T ₃	❖ tumore con estensione alla parete pelvica ed oltre
utero cervice	T ₃	❖ tumore con estensione oltre l'utero alla parete pelvica o al III inferiore della vagina od oltre, idronefrosi o rene non funzionante
utero corpo	T ₃	❖ tumore con invasione della sierosa o estensione oltre l'utero
ovaio, salpinge	T ₂	❖ tumore con estensione alla pelvi
trofoblasto gestaz.	T ₂	❖ tumore con estensione oltre l'utero
pene	T ₃	❖ tumore con invasione dell'uretra o della prostata
prostata	T ₃	❖ tumore con estensione oltre la capsula prostatica
testicolo	pT ₃	❖ tumore con invasione del funicolo spermatico
rene	T ₃	❖ tumore con estensione oltre il rene
pelvi renale, uretere	T ₃	❖ tumore con invasione oltre la tonaca muscolare
vescica	T ₃	❖ tumore con invasione del tessuto perivescicale
uretra	T ₃	❖ tumore con invasione oltre il corpo spongioso, prostata o muscolo periuretrale
occhio	T ₄	❖ vedi manuale TNM
sarcoma orbita	T ₃	❖ vedi manuale TNM

Ulteriori informazioni su estensione e stadiazione

Dimensione del tumore

E' spesso un dato determinante per la definizione dello stadio T, ma in molte neoplasie consente un dettaglio di estensione più preciso, altrettanto determinante per la valutazione della sensibilità diagnostica (es: nel tumore della mammella in corso di screening). Ogni Registro può decidere per quali neoplasie sia necessario aggiungere questo parametro e introdurre un'apposita variabile supplementiva, con scala di misura generalmente in millimetri, che dovrebbe essere ricavata dal referto anatomico-patologico (massima dimensione del tumore; nel melanoma cutaneo lo spessore del tumore) o, in subordine, da altri esami clinico-strumentali (Rx, ultrasonografia ecc.).

Nel caso di misurazioni effettuate su campione sia fresco, sia fissato (e tra loro discrepanti) va registrata la misura su

campione fissato. Nel caso di tumori multifocali e multipli simultanei di un organo va classificato il tumore con la categoria più alta; eventualmente, la molteplicità e il numero di tumori devono essere indicati tra parentesi, per esempio, T2(m) o T2(5). In carcinomi simultanei bilaterali in organi pari, ogni tumore va classificato indipendentemente. Nei tumori di fegato, ovaio e tube di Falloppio la molteplicità è uno dei criteri di classificazione del T.

Numero dei linfonodi prelevati e metastatici

E' un parametro aggiuntivo che migliora notevolmente la sensibilità dello stadio N. In caso di tumori N0 il numero dei linfonodi totali repertati assume un importante ruolo di controllo della qualità della stadiazione. Un'ulteriore variabile aggiuntiva dovrebbe essere predisposta per indicare la stadiazione N effettuata con procedura del linfonodo sentinella.

Tabella 7. Definizione dei linfonodi "regionali"

Sede	Stazioni linfonodi "regionali"
labbro e cavità orale	cervicali
faringe (inclusi base lingua, palato molle e ugola)	cervicali
laringe	cervicali
seni paranasali	cervicali
ghiandole salivari (parotide, sottomandibolare, sottolinguale)	cervicali
tiroide	cervicali e sotto/sovramediastinici
esofago	
cervicale	❖ scaleni, giugulari interni, cervicali superiori e inferiori, periesofagei, sovraclaveari
intratoracico	❖ periesofagei superiori (sopra la vena azygos), sottocarenali, periesofagei inferiori (sotto la vena azygos), mediastinici, perigastrici (esclusi i celiaci)
stomaco	❖ perigastrici lungo piccola e grande curva, lungo l'arteria gastrica sinistra, l'epatica comune, la splenica e le arterie celiache, linfonodi epatoduodenali
giunzione gastroesofagea	❖ pericardiali, gastrici sinistri, celiaci, diaframmatici, paraesofagei mediastinici inferiori
intestino tenue	
duodeno	❖ pancreatico-duodenali, pilorici, epatici (pericoledocici, cistici, ilari), mesenterici superiori
digiuno-ileo	❖ mesenterici (inclusi i superiori), ileocolici (solo per l'ileo terminale, inclusi i cecali posteriori)
colon-retto	
appendice	❖ ileocolici
cieco	❖ ileocolici, colici destri
ascendente	❖ ileocolici, colici destri, colici medi
flessura epatica	❖ colici destri, colici medi
trasverso	❖ colici destri, medi, sinistri, mesenterici inferiori
flessura splenica	❖ colici medi, sinistri, mesenterici inferiori
discendente	❖ colici sinistri, mesenterici inferiori
sigma	❖ sigmoidei, colici sinistri, rettali superiori (emorroidari), mesenterici inferiori, retto sigmoidei
retto	❖ rettali superiori, medi e inferiori (emorroidari), mesenterici inferiori, iliaci interni, mesorettali (pararettali), sacrali laterali, presacrali, del promontorio sacrale (di Gerota)
canale anale	perirettali, iliaci interni, inguinali
fegato (inclusi i dotti biliari intraepatici)	ilari, epatici (lungo l'arteria epatica comune), periportal (lungo la vena porta), lungo la vena cava inferiore al di sopra delle vene renali (eccetto i linfonodi frenici inferiori)
colecisti, dotti biliari extraepatici	pericoledocici, del dotto cistico, ilari, peripancreatici (solo della testa), periduodenali, periportal, celiaci, dotti mesenterici superiori
ampolla di Vater	
superiori	❖ superiormente alla testa e al corpo del pancreas
inferiori	❖ inferiormente alla testa e al corpo del pancreas
anteriori	❖ pancreatico-duodenali anteriori, pilorici, e mesenterici prossimali
posteriori	❖ pancreatico-duodenali posteriori, del dotto epatico comune e mesenterici prossimali
pancreas	
superiori	❖ superiormente alla testa e al corpo
inferiori	❖ inferiormente alla testa e al corpo
anteriori	❖ pancreatico-duodenali anteriori, pilorici (solo per i tumori della testa), mesenterici prossimali
posteriori	❖ pancreatico-duodenali posteriori, del dotto epatico comune, mesenterici prossimali
splenici	❖ ilo della milza e coda del pancreas (solo per i tumori del corpo e della coda)
celiaci	❖ per i tumori della testa
polmone, mesotelioma pleura	stazioni sovradiaframmatiche: intratoracici, scaleni, dell'aorta, mammaria interna (solo per il mesotelioma pleurico), sovraclaveari
osso	relativi alla sede del tumore primitivo (raro il coinvolgimento linfonodale); se lo stato linfonodale non è considerato devono essere classificati NO e non Nx



Sede	Stazioni linfonodi "regionali"
tessuti molli	relativi alla sede del tumore primitivo (raro il coinvolgimento linfonodale); se lo stato linfonodale non è considerato devono essere classificati NO e non Nx
cute (monolaterali, compresi melanomi)	
testa, collo	❖ preauricolari, sottomandibolari, cervicali e sovraclaveari monolaterali
torace	❖ ascellari monolaterali
arti superiori	❖ epitrocleari, ascellari monolaterali
addome, regione lombare e glutei	❖ inguinali omolaterali
arti inferiori	❖ poplitei e inguinali omolaterali
marginie anale e cute perianale	❖ inguinali omolaterali
- zone intermedie	i linfonodi regionali sono quelli di entrambi i lati
(sono considerate intermedie le fasce entro i 4 cm tra i distretti precedenti)	zona di confine tra: destra/sinistra capo e collo/torace torace/arti superiori torace/addome, reg. lombare e glutei addome, reg. lombare e glutei/gamba area lungo: linea mediana clavicola-acromion-bordo sup. scapola spalla-ascella-spalla <i>anteriormente:</i> linea a metà fra l'ombelico e l'arcata costale <i>posteriormente:</i> bordo inf. vertebre toraciche (asse medio-trasversale) inguine-trocantere-piegua glutea
mammella	1. ascellari omolaterali: interpettorali (di Rotter), lungo la vena ascellare e tributarie; possono essere suddivisi nei seguenti livelli: I livello (ascella inferiore): laterali rispetto al margine laterale del muscolo piccolo pettorale II livello (ascella media): tra i margini mediale e laterale del m. piccolo pettorale, interpettorali (di Rotter) III livello (apice dell'ascella): mediali rispetto al margine mediale del m. piccolo pettorale, sottoclavicolari, infraclavicolari, apicali 2. infraclavicolari (subclavicolari) omolaterali 3. mammari interni (omolaterali): negli spazi intercostali lungo il bordo dello sterno sulla fascia endotoracica 4. sopraclavicolari (omolaterali)
vulva	femorali, inguinali
vagina	
2/3 superiori	❖ pelvici, inclusi otturatori, iliaci interni (ipogastrici), iliaci esterni, pelvi NAS
1/3 inferiore	❖ inguinali e femorali
utero cervice	paracervicali, parametriali, ipogastrici (iliaci interni, otturatori), iliaci comuni ed esterni, presacrali, sacrali laterali
utero corpo	pelvici (ipogastrici – otturatori, iliaci interni – iliaci comuni ed esterni, parametricale e sacrali), paraortici
ovaio, salpinge	ipogastrici (otturatori), iliaci comuni ed esterni, sacrali laterali, paraortici, inguinali
trofoblasto gestaz.	la classificazione N non è presa in considerazione
pene	inguinali superficiali e profondi, pelvici
prostata	piccola pelvi (al di sotto della biforcazione delle arterie iliache comuni) (NB: la lateralità non incide sulla classificazione N)
testicolo	paraortici addominali (periaortici), preaortici, interaorto-cavali, precavali, paracavali, retrocavali, retroaortici, lungo la vena spermatica interna, intrapelvici e inguinali (solo in caso di intervento chirurgico scrotale o inguinale) (NB: la lateralità non incide sulla classificazione N)
rene	ilari, addominali paraortici e paracavali (NB: la lateralità non incide sulla classificazione N)
pelvi renale, uretere	ilari, addominali paraortici e paracavali, intrapelvici (solo per l'uretere) (NB: la lateralità non incide sulla classificazione N)
vescica	piccola pelvi (al di sotto della biforcazione delle arterie iliache comuni) (NB: la lateralità non incide sulla classificazione N)
uretra	inguinali, pelvici (NB: la lateralità non incide sulla classificazione N)
tumori oftalmici	preauricolari, sottomandibolari, cervicali
cervello	TNM non applicabile
linfomi Hodgkin	TNM non applicabile
linfomi non-Hodgkin	TNM non applicabile
NB: per ogni sede l'interessamento di linfonodi non contemplati come "regionali" va considerato metastasi a distanza (M1/M+)	

Certeza dell'informazione

La codificazione del "C factor" (*certainty*) è contemplata nel manuale TNM come ulteriore elemento di valutazione della solidità delle informazioni nella caratterizzazione del caso (tabella 8). La classificazione TNM clinica è quindi equivalente al grado di certezza C1, C2 o C3, mentre la classificazione patologica pTNM equivale al livello C4.

Se si usa il TNM "condensed" è possibile semplificare il codice C come:

- C1:** evidenza da mezzi diagnostici standard (ispezione, palpazione, radiografie standard, endoscopia intraluminale);
- C2:** evidenza da mezzi diagnostici speciali: imaging (proiezioni radiografiche speciali, TC, ultrasonografia, linfografia, angiografia, scintigrafia, RMN), biopsia endoscopica, citologia;
- Cp:** evidenza basata su istopatologia post-chirurgica.

Ulteriori informazioni

Eventuali approfondimenti in corso di studi ad hoc possono richiedere ulteriori informazioni di corredo alla stadiazione o misurazioni ausiliarie in situazioni particolari:

- ◆ infiltrazione dei margini;
- ◆ invasione vascolare ematica;
- ◆ embolizzazione linfatica;
- ◆ infiltrazione perineurale;
- ◆ quantificazione della massa neoplastica nelle biopsie (es: lunghezza della lesione tumorale nelle agobiopsie prostatiche e numero di biopsie positive);
- ◆ presenza di residui tumorali;
- ◆ stadiazione post-terapia (simbolo γ TNM);
- ◆ stadiazione su recidiva dopo intervallo libero da malattia (simbolo τ TNM);
- ◆ stadiazione autoptica (simbolo a TNM).

Disease staging

Un'ulteriore modalità di stadiazione riguarda il disease staging (D.S.) che utilizza un sistema di classificazione in cui si misura anche la gravità clinica del paziente, determinandone l'inclusione in stadi con prognosi simile e uguali necessità assistenziali. Per esempio, nel caso dei tumori gastroenterici, per i quali il trattamento chirurgico può avvenire in condizioni di urgenza (per occlusioni, per-

forazioni, sanguinamenti ecc.), la gravità clinica del paziente può giustificare, a parità di stadio, differenze importanti della sopravvivenza nel breve periodo (per approfondimenti: www.medstat.com; www.diseasestaging.it; www.hcup-us.ahrq.gov/db/nation/nis/DiseaseStagingV5.2ReferenceGuide.pdf).

Terapie

L'indicazione della terapia è in genere un approfondimento nel contesto di studi sul decorso clinico e sulla sopravvivenza dei pazienti, di solito in relazione a fattori prognostici, biologici e clinici. Le diverse possibilità di approccio terapeutico delle neoplasie non consentono di norma la registrazione di un limitato numero di variabili standard, così come avviene per altre caratteristiche del caso, e generalmente negli studi che contemplano l'analisi delle terapie applicate si elaborano schemi dettagliati ad hoc, in stretta collaborazione con l'ambito clinico (chirurgia, radioterapia, oncologia medica ecc.).

Un'indicazione sommaria del tipo di terapia applicata può essere tuttavia utile nel contesto di analisi sui grandi numeri dei trattamenti in occasione di programmi di screening o come indicatore di fenomeni in relazione a nuove tendenze (es: chirurgia conservativa) in rapporto all'anticipazione diagnostica. In questi casi può essere utile documentare il tipo di terapia iniziale del paziente (effettuata in genere entro un tempo non superiore ai quattro mesi dalla diagnosi), anche attraverso un'indicazione sulla effettuazione o meno dei principali tipi di terapia (chirurgia, eventualmente con l'indicazione del tipo di intervento, radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia e loro completamento).

Nel caso sia richiesta l'informazione sulla terapia, è necessario per ogni caso registrare la fonte più affidabile ed esaustiva dei dati per poter eventualmente approfondire le informazioni già disponibili o attivare controlli di qualità sui dati ricavati.

Rapporti con i Registri specializzati

Questo settore dei Registri tumori annovera generalmente due tipi di specializzazione:

- ◆ mirata sui pazienti (Registri dei tumori infantili, Registri su fasce di popolazione a rischio ecc.);

Tabella 8. Fattore C indicante la validità della classificazione in ordine ai metodi diagnostici impiegati

Fattore C	Definizione
C1	segni rilevati con mezzi diagnostici standard (ispezione, palpazione, Rx standard, endoscopia intraluminale)
C2	segni ottenuti con mezzi diagnostici speciali (rx in proiezioni particolari, tomografia, TC, ultrasonografia, linfografia, angiografia, scintigrafia, RM, endoscopia, biopsia e citologia)
C3	segni rilevati con esplorazione chirurgica, incluse biopsia e citologia
C4	segni dell'estensione della malattia dopo intervento chirurgico definitivo ed esame del pezzo operatorio
C5	informazioni da esame autoptico

- ◆ mirata sulla patologia (Registri d'organo e di patologia, Registri dedicati agli screening ecc.).

La collaborazione tra Registri generali e specializzati può trovare *in primis* un importante terreno di incontro nella condivisione e nello scambio dei dati. I diversi flussi informativi utilizzati sono infatti potenzialmente in grado di assicurare il miglior livello di copertura: il Registro generale può mettere a disposizione la sua sistematicità di consultazione delle fonti correnti (copertura di territorio), mentre quello specializzato può fornire importanti integrazioni e verifiche sui singoli casi (dettaglio diagnostico, protocolli di follow up, percorsi migratori, chiarimenti su casi problematici o non definiti ecc.).

Oltre a questo tipo di collaborazione finalizzata all'efficacia e all'efficienza dei rispettivi flussi informativi, i Registri specializzati e generali possono collaborare con reciproca valorizzazione in diversi ambiti. I Registri specializzati possono infatti fornire informazioni di più difficile reperibilità da parte dei Registri generali, mentre questi ultimi sono in grado di arricchire la possibilità di indagine scientifica su aspetti che la rapida evoluzione e diffusione della diagnostica e dei trattamenti ha reso urgenti per la gestione delle politiche sanitarie. Lo studio sui fattori di rischio e gli approfondimenti sulla loro diffusione, la caratterizzazione biologica delle neoplasie e il suo impatto sulla prognosi e sul trattamento, l'indagine sull'appropriatezza e sull'accessibilità dei percorsi assistenziali sono ambiti che sempre più sollecitano questo tipo di interazione.

Programmi di screening

La tradizionale classificazione dei "metodi di prima individuazione" (presentazione incidentale, sintomi clinici) ha perso nel tempo gran parte della sua utilità e applicabilità a causa della crescente importanza della diagnosi preclinica, sia per l'avvento degli screening (organizzati e opportunistici), sia per l'aumento della sensibilità delle procedure di diagnostica strumentale. Tra le funzioni dei Registri tumori c'è senz'altro il contributo alla valutazione dei programmi di screening organizzati; tali programmi, per la prevenzione dei tumori mammari, della cervice uterina e del colon-retto, sono ormai diffusi e consolidati su buona parte del territorio nazionale, ma con un forte squilibrio fra Centro-Nord e Sud del Paese.

I Registri devono dunque attrezzarsi per essere in grado di:

- ◆ documentare la modalità diagnostica dei casi incidenti, distinguendo i casi diagnosticati a seguito di test di screening positivo; la proporzione dei casi screen-detected entro la classe di età-bersaglio dello screening rappresenta un indice di copertura del programma;
- ◆ più in generale, documentare per ogni caso incidente la storia di screening e classificarla opportunamente, anche per identificare i casi "intervallo" (diagnosticati durante l'intervallo fra due test di screening);
- ◆ collaborare con i programmi di screening nel valutare l'impatto a livello di popolazione;

- ◆ fornire la distribuzione per stadio dei casi incidenti.

L'efficacia degli screening mammografico, citologico e colorettole si realizza se, a lungo termine, si constata:

- ◆ una riduzione della mortalità per tumore mammario;
- ◆ una riduzione dell'incidenza e della mortalità per tumore della cervice uterina;
- ◆ una riduzione dell'incidenza e della mortalità per i tumori colorettaali.

Per la produzione di questi effetti occorre però un congruo lasso di tempo; di conseguenza, ai fini di una valutazione tempestiva dell'efficacia occorre prendere in considerazione indicatori precoci come l'aumento di sopravvivenza, l'aumento di diagnosi in stadio precoce e, in particolare, la diminuzione delle lesioni in stadio avanzato, tenendo presente che nei primi round di screening è prevedibile un aumento dell'incidenza dovuto ai casi latenti, per i quali la diagnosi è stata anticipata dal programma (lead time). E' dunque necessario che i Registri:

- ◆ siano in grado di identificare i casi screen-detected all'interno del database: tale informazione può essere recuperata attraverso un record linkage con l'archivio del programma di screening (quest'ultima modalità è la migliore in quanto non sempre il dato è riferito nei documenti consultati di routine);
- ◆ procedano al recupero delle informazioni derivanti dall'intervento chirurgico, a integrazione e completamento dell'eventuale prima biopsia diagnostica;
- ◆ integrino, per i tumori oggetto di screening, la raccolta dei dati di routine con informazioni aggiuntive;
- ◆ registrino i tumori *in situ* della mammella;
- ◆ registrino, qualora possibile, le displasie di alto grado e i tumori *in situ* della cervice uterina (vedi Cap. 4)
- ◆ registrino, qualora possibile, le lesioni premaligne (adenomi e lesioni con displasia grave) del colon retto;
- ◆ registrino, pur senza includerli nel computo dell'incidenza, i tumori *in situ* e invasivi della mammella controlaterale; questo perché oggetto dell'interesse dei programmi di screening sono le singole lesioni, mentre le regole internazionali di registrazione dei tumori considerano la mammella un organo pari.

Può essere utile prevedere una scheda specifica per ogni tumore oggetto di screening che includa le variabili determinanti per la prognosi. In ogni caso, le informazioni che il Registro deve annotare ai fini di una corretta valutazione della distribuzione per stadio alla diagnosi e dell'interpretazione delle differenze di sopravvivenza, oltre a quelle di routine, sono:

- ◆ tumori della mammella:
 - ◆ posizione della paziente in rapporto allo screening (es: screen-detected, non screen-detected in donna con precedente test negativo, non invitata, non rispondente);
 - ◆ stadio TNM;
 - ◆ dimensioni (in mm) della lesione;

- ◆ eventuale presenza (e percentuale) della componente *in situ*;
 - ◆ grado della componente invasiva e della componente *in situ*;
 - ◆ tipo di intervento chirurgico sulla mammella (biopsia, nodulectomia, escissione allargata, quadrantectomia, mastectomia);
 - ◆ eventuale esecuzione della procedura del linfonodo sentinella e/o della dissezione ascellare;
 - ◆ numero di linfonodi repertati e di quelli eventualmente metastatici;
 - ◆ eventuali esami diagnostici cito-istologici precedenti
- l'intervento chirurgico e loro risultato (agoaspirato e agobiopsia);
 - ◆ focalità della lesione (unifocale, multifocale, multicentrico);
 - ◆ stato dei margini di resezione;
 - ◆ presenza di invasione vascolare;
 - ◆ eventuale terapia neoadiuvante;
 - ◆ eventuale caratterizzazione biologica della lesione (recettori, attività proliferativa, oncogeni);
 - ◆ tumori della cervice uterina:
 - ◆ posizione della paziente in rapporto allo screening;
 - ◆ stadio TNM;

Tabella 9. Classificazione dei pazienti in rapporto allo screening

Stato	Descrizione	Note
1	cancri <i>screen-detected</i> al primo test di screening	ovvero, casi diagnosticati tra le persone richiamate a seguito di mammografia/paptest/RSO positivi al loro primo test nel programma (stato = 10 nel caso si siano presentati spontaneamente)
2	cancri <i>screen-detected</i> a un test di screening successivo al primo*	ovvero, casi diagnosticati tra le persone richiamate a seguito di mammografia/pap test/RSO positivi, con esito finale del test precedente negativo avvenuto secondo il programma locale di screening (stato = 20 nel caso si siano presentati spontaneamente)
3	cancri identificati durante l'intervallo di screening*	ovvero, casi diagnosticati dopo l'ultimo test di screening con esito negativo (stato = 30 nel caso si siano presentati spontaneamente)
4	cancri early recall	si definiscono cancri early recall:
41	entro 6 mesi dal test	❖ i casi con test di screening precedente negativo, non richiamati, ma invitati a ripetere il test entro gli intervalli descritti (41-42-43)
42	6 mesi-1 anno dal test	
43	1-2 anni dal test	❖ i casi con test di screening precedente positivo, richiamati per approfondimenti e inviati a uno o più successivi controlli di follow up (41-42-43)
44	2-3 anni dal test	nel caso in cui si siano presentati spontaneamente, lo stato assume la modalità moltiplicata per 10 (40; 410; 420; 430; 440)
5	cancri insorti in persone che hanno rifiutato l'invito per loro esplicita richiesta	ovvero, casi diagnosticati in persone che non sono state invitate o reinvitate dietro loro esplicita richiesta
6	cancri <i>pre-screening</i>	ovvero, casi diagnosticati prima del primo invito in assoluto, in persone non ancora invitate anche se appartenenti a gruppi da invitare; può comprendere casi residenti in aree (o comuni) di ASL dove lo screening è iniziato in ritardo, casi insorti in persone appena entrate nella fascia di età interessata dallo screening e non ancora invitate, o casi insorti in persone appena immigrate nei comuni interessati dallo screening e non ancora invitate
7	cancri insorti in persone escluse dallo screening	ovvero, casi diagnosticati in persone escluse dallo screening per specifici motivi che vanno sempre indicati ove possibile attraverso le sottoclassi (71-72-73)
71	età	
72	ragioni fondate (da programma)	
73	errore	
8	cancri insorti in persone non rispondenti	ovvero, casi diagnosticati in persone con caratteristiche da indicare sempre, ove possibile, attraverso le sottoclassi (81-82)
81	rispondenti ad almeno un invito, non presentate all'ultimo	
82	mai rispondenti allo screening	
9	stato di screening dubbio o inclassificabile	ovvero, casi diagnosticati in persone che non rientrano nelle precedenti definizioni o per le quali le registrazioni disponibili non siano sufficienti a classificare lo stato di screening con certezza

*compilare la data dell'ultimo test di screening

- ◆ stadio FIGO;
- ◆ numero di linfonodi repertati e di quelli eventualmente metastatici;
- ◆ pregresse infezioni virali;
- ◆ CIN/tumore invasivo;
- ◆ terapia effettuata;
- ◆ tumori del colon-retto:
 - ◆ posizione del paziente in rapporto allo screening;
 - ◆ stadio TNM;
 - ◆ stadio secondo Dukes (AJCC);
 - ◆ grado di differenziazione;
 - ◆ numero di linfonodi esaminati e di quelli eventualmente metastatici;
 - ◆ presenza di carcinosi endovasale;
 - ◆ tipo di intervento chirurgico;
 - ◆ stato dei margini di resezione chirurgica.

(Indicazioni più dettagliate sui tumori oggetto di screening sono presenti nel capitolo 4 del manuale, dedicato alle sedi tumorali specifiche).

Va inoltre sottolineato che la produzione di tali dati deve essere tempestiva: latenze superiori ai 2-3 anni implicano una bassa utilizzabilità dei dati.

I Registri che operano in aree coperte dallo screening dovranno attuare una collaborazione organica con il programma di screening nelle sue articolazioni (locali, regionali) e dunque strutturare un service che, in seguito alla definizione comune delle informazioni di interesse (a partire dai suggerimenti offerti in questa sede), dei tracciati e delle tabelle di decodifica, preveda lo scambio periodico di informazioni secondo protocolli *ad hoc*. Oltre agli indicatori ricostruibili attraverso l'elaborazione dei dati specifici è inoltre possibile misurare e analizzare i casi in-

tervallo, che secondo le linee guida europee rappresentano una misura del controllo di qualità degli screening. D'altra parte, la segnalazione dei casi screen-detected può essere utile per misurare la completezza del Registro. Per l'indicazione della posizione dei pazienti in rapporto allo screening si suggerisce la classificazione riportata in **tabella 9** (in uso in Emilia-Romagna).

Nell'impossibilità di raggiungere questo livello di dettaglio informativo, il Registro potrà fare preferibilmente riferimento alla seguente classificazione (studio multicentrico italiano IMPATTO):

- 1) casi screen-detected;
- 2) casi non screen-detected insorti in donne con precedente test di screening negativo (casi intervallo);
- 3) casi insorti in donna non rispondente;
- 4) casi insorti in donna mai invitata;
- 5) posizione in rapporto allo screening sconosciuta o non applicabile.

Oppure, in subordine, il Registro potrà riferirsi alla Raccomandazione ENCR del 2001,¹¹ che individua almeno quattro categorie:

- 1) casi screen-detected;
- 2) casi intervallo (secondo la definizione del programma, indicando il periodo intercorso dall'ultimo controllo);
- 3) altri casi;
- 4) posizione in rapporto allo screening sconosciuta o non applicabile.

L'attività dei Registri permette inoltre di valutare la diffusione e l'impatto degli screening spontanei, come testimoniato dai recenti aumenti di incidenza, per esempio, del tumore della prostata, legati alla diffusione del test dell'antigene prostatico specifico (PSA).

Bibliografia

1. European Network of Cancer Registries. Recommendations for brain and central nervous system tumours. Lyon 1998.
2. Paci E, Crocetti E, Buzzoni C et al. Protocollo operativo per la gestione della Banca dati AIRTUM. AIRTUM 2005.
3. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R et al. Cancer registration, principles and methods. IARC Scientific publications n. 95, Lyon 1991.
4. European Network of Cancer Registries. Recommendations for a standard dataset for the European network of cancer registries. Lyon 2005.
5. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Association of Cancer Registries, European Network of Cancer Registries. International rules for multiple primary cancers (ICD-O third edition). Internal report n. 2004/02. Lyon, IARC 2004 (www.iacr.com/fr/Mprules_july2004.pdf).
6. European Network of Cancer Registries. Working group on data definition, report: incidence Date. Lyon 1995.
7. Fritz A, Percy C, Jack A et al. International classification of diseases for oncology. Third edition. Geneva, World Health Organization 2000. Traduzione italiana a cura di Giacomini A, Ferretti S. Epidemiol Prev 2005; 29(5-6).
8. Sobin LH, Witteking C. TNM classification of malignant tumors. Sixth edition. New York, Wiley Liss 2002. Traduzione italiana a cura di Fumagalli E. Milano, Raffaello Cortina editore 2002.
9. European Network of Cancer Registries. Recommendations on condensed TNM for the extent of disease. Lyon 2002.
10. Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM. Standards and guidelines for cancer registration in Europe. IARC Technical publications n. 40, Lyon 2003.
11. European Network of Cancer registries. Recommendation on methods of detection in relation to screening. Lyon 2001.

CAPITOLO 3

Classificazione dei casi

Introduzione

Come premessa generale, il sistema di regole da applicare ha una gerarchia che deve essere sempre considerata. Le regole dell'edizione corrente dell'ICD-O sono prevalenti rispetto alle altre fonti, a eccezione delle norme tecniche IARC (quando queste siano state emanate successivamente alla pubblicazione dell'ICD-O); le regole pubblicate nell'ICD-O, infatti, aggiornano tutta la normativa tecnica IARC, ma la latenza tra la progettazione e l'edizione/diffusione dell'ICD-O può rendere necessario un successivo intervento ufficiale della IARC (es: la norma tecnica per la registrazione dei tumori multipli nell'ICD-O 3 è stata rivista con l'*Internal Report* n. 2 del 2004). A seguire vengono le indicazioni tecniche della IACR e, a un livello gerarchico più basso, dell'ENCR. Il livello gerarchico fa sì che la norma di rango più basso non possa contraddire quella di rango più alto e si limiti a disciplinare procedure precedentemente non previste. Le norme tecniche nazionali, come il presente manuale, si pongono al rango più basso.

E' facoltà di ciascun Registro raccogliere e registrare informazioni aggiuntive non in contraddizione con quelle di rango superiore e con quelle contenute nel presente manuale. Le norme tecniche diffuse in relazione a progetti di ricerca secondari (EUROCARE, EUROCIM) sono vincolanti solo nel contesto dei singoli progetti.

Regole ICD-O

Regola A: aree topografiche e sedi maldefinite

Se la diagnosi non specifica la sede anatomica di origine, utilizzare il codice topografico suggerito nell'indice alfabetico per ogni sede maldefinita, preferendolo alla categoria "NAS". Sedi maldefinite, come "arto superiore", sono costituite da diversi tessuti e sottosedi anatomiche. Per esempio, un "carcinoma a cellule piatte dell'arto superiore" dovrebbe essere codificato con C44.6 (Cute dell'arto superiore), piuttosto che con C76.4 (Arto superiore, NAS). Esistono rare eccezioni a questa regola, come il mento e l'avambraccio, poiché ai fini pratici queste regioni si considerano composte prevalentemente da cute e la categoria NAS è assegnata di conseguenza alla cute.

Regola B: prefissi

Se una sede topografica è modificata da un prefisso come "peri-", "para-" o simili, non specificati nell'ICD-O, utilizzare l'appropriata categoria C76 (sede maldefinita), a meno che l'istotipo tumorale non ne suggerisca l'origine da uno specifico tessuto. Questa regola generale si applica anche a espressioni imprecise quali "area di ..." o "regione di ...".

Regola C: neoplasie coinvolgenti più di una categoria o sottocategoria topografica

Usare la sottocategoria (quarta cifra) ".8" quando un tumore supera il confine di due o più categorie o sottocategorie e il suo punto di origine non può essere determinato.

Regola D: codici topografici per i linfomi

Se un linfoma interessa stazioni linfonodali multiple deve essere codificato C77.8 (Linfonodi di regioni multiple). Se di un linfoma non viene indicata alcuna sede, occorre utilizzare la codifica C77.9 (Linfonodo, NAS). I linfomi extranodali vanno codificati secondo la sede di origine, che può non essere la sede di biopsia.

Regola E: codice topografico per le leucemie

Codificare per tutte le leucemie la sede C42.1 (Midollo osseo); fa eccezione il sarcoma mieloido (M-9930/3), che può insorgere in qualsiasi sede.

Regola F: codice di comportamento nel campo morfologico

Utilizzare l'appropriato codice di comportamento (quinta cifra), anche se l'esatto termine morfologico non compare nell'ICD-O; per esempio, la diagnosi di "Cordoma benigno" dovrebbe essere codificata M-9370/0. Se il patologo asserisce che il comportamento della lesione differisce dal comportamento usuale, stabilito dall'ICD-O, la codifica deve seguire le indicazioni del patologo.

Regola G: grado o codice di differenziazione

Occorre assegnare il grado o il codice di differenziazione più alto indicato nel referto diagnostico. Se una diagnosi indica due differenti gradi o differenziazioni del tumore, come "bene e scarsamente differenziato" o "grado II-III", deve essere codificato il grado maggiore.

La sesta cifra del campo morfologico può anche essere utilizzata per identificare l'origine dei linfomi e delle leucemie (vedi tavola 22, pag. 31 dell'ICD-O 3). Nelle patologie linfatiche ed emopoietiche l'indicazione della linea cellulare T (codice 5), B (codice 6), Null (codice 7) e NK (codice 8) ha la priorità sui codici di grado da 1 a 4. Poiché con l'ICD-O 3 la diagnosi morfologica implica l'attribuzione della linea cellulare di origine, la sesta cifra può essere usata anche per sottolineare che la diagnosi è supportata dalla caratterizzazione immunofenotipica.

Regola H: termini morfologici associati a sedi topografiche specifiche

Utilizzare il codice topografico indicato in associazione con una specifica morfologia quando una sede topografica esplicita non è indicata nella diagnosi. I codici sede-specifici appropriati sono indicati in parentesi dopo il termine morfologico per neoplasie che solitamente insorgono nello stesso organo o tessuto, per esempio il retinoblastoma (C69.2).

Questo codice topografico dovrebbe essere ignorato allorché il tumore è invece noto come originante da altra sede, in quanto deve essere usato il codice per la sede anatomica dichiarata in diagnosi. Questo dovrebbe essere fatto comunque dopo accurata revisione del caso per escludere che la presenza della neoplasia nella sede menzionata sia una metastasi.

Alcune neoplasie hanno nomi la cui interpretazione potrebbe implicare una specifica sede anatomica (termini morfologici pseudotopografici), ma queste lesioni non debbono essere codificate necessariamente con topografia richiamata dai loro termini. Per esempio, il "Carcinoma dei dotti biliari" è un tumore insorgente con frequenza nei dotti biliari intraepatici (fegato - C22.1).

Regola J: diagnosi morfologiche composte

Cambiare l'ordine dei prefissi in un termine composto se il termine non è compreso nell'ICD-O. Non tutti i termini composti sono infatti contemplati dall'ICD-O. Per esempio, "mixofibrosarcoma" non è compreso, ma "fibromixosarcoma" lo è. Controllare le varie possibilità di cambiamento dell'ordine dei prefissi se il primo termine è assente (consultare la guida alla codifica, pag. 33 dell'ICD-O 3).

Regola K: codifica di morfologie multiple

Quando nessun codice singolo include tutti i termini diagnostici, utilizzare il codice numerico più alto se la diagnosi di una singola neoplasia include due aggettivi caratterizzanti con differenti codici numerici. Se un termine ha due o più aggettivi caratterizzanti con differenti codici numerici, utilizzare il codice numericamente più alto, solitamente più specifico.

Regole IARC/IACR e regole ENCR

Qui di seguito viene fornito l'elenco delle principali regole, ripartite per argomenti, che possono essere consultate presso i relativi siti (www.iarc.fr; www.iacr.com.fr; www.enrcr.com.fr/download.htm). La trattazione della maggior parte di esse viene affrontata per esteso nei singoli capitoli.

Base diagnosi

- ◆ Linea guida IARC/IACR sui codici di base diagnosi.
- ◆ Linea guida ENCR sui codici di base diagnosi e sulle fonti per cui è possibile attribuire morfologia specifica in assenza di istologia o citologia (1999).

Check e programmi di conversione

- ◆ Linea guida IARC/IACR (2005).

Confidenzialità

- ◆ Linea guida IARC/IACR per la registrazione tumori su popolazione (2004).
- ◆ Linea guida ENCR (2002).

Data di incidenza

- ◆ Linea guida ENCR (1995, rivista nel 1997).

Estensione della malattia (TNM "condensato")

- ◆ Linea guida ENCR (1997).
- ◆ Linea guida ENCR (2002).

Gestione dei tumori multipli

- ◆ Linea guida IARC/IACR per l'ICDO-2.
- ◆ Linea guida ENCR (1995, rivista nel 2000).
- ◆ Linea guida IARC/IACR per l'ICD-O 3 (2004).

Morfologia in assenza di istologia o citologia

- ◆ Linea guida ENCR sui codici di base diagnosi e sulle fonti per cui è possibile attribuire morfologia specifica in assenza di istologia o citologia (1999).

Neoplasie vescicali

- ◆ Linea guida ENCR (1995) *in revisione*.

Screening e registrazione tumori

- ◆ Linea guida ENCR (2001).

Standard del dataset

- ◆ Linea guida ENCR (2005).

Struttura dei registri

- ◆ Linea guida ENCR.

Tumori cutanei non melanomatosi

- ◆ Linea guida ENCR (2000).

Tumori dell'encefalo e del sistema nervoso centrale

- ◆ Linea guida ENCR (1998).

Tumori multipli

Con l'aumento della sopravvivenza dovuto al miglioramento delle terapie e all'anticipazione diagnostica resa possibile anche dagli screening (e più in generale grazie all'incremento delle aspettative di vita) è aumentata la probabilità che un paziente sviluppi più tumori nel corso della vita. Nel contempo è anche cresciuta l'attenzione per i casi di malattia eredo-familiare o associati all'aumentata frequenza di neoplasie in più sedi.

Il riscontro di più tumori nello stesso paziente può essere suddiviso in alcune casistiche:

- ◆ due o più neoplasie separate in sedi topografiche diverse;
- ◆ due o più neoplasie a differente morfologia insorgenti nello stesso organo;
- ◆ due o più neoplasie con morfologia uguale o simile, ma con codice di comportamento diverso insorgenti nello stesso organo anche a distanza di tempo;
- ◆ due o più neoplasie con morfologia uguale o simile, e stesso codice di comportamento, insorgenti nello stesso organo anche a distanza di tempo;
- ◆ due neoplasie insorgenti in organi pari;
- ◆ una singola neoplasia coinvolgente siti multipli, la cui origine precisa non può essere determinata;
- ◆ malattie oncologiche sistemiche (linfomi, sarcoma di Kaposi) che spesso interessano più stazioni linfonodali e/o sedi differenti già al momento della prima diagnosi.

Il registratore deve quindi compiere in tali casi alcune valutazioni:

- ◆ sull'esistenza effettiva di un secondo tumore: potrebbe trattarsi di un'estensione, metastasi o recidiva del primo tumore;
- ◆ sulla data di incidenza effettiva del primo tumore e di quelli successivi;
- ◆ sul fatto che esso sia da registrare ed entri in incidenza.

Sul terzo punto l'approccio ritenuto più corretto è considerare come indipendenti i due aspetti. Compito del registratore è quello di registrare e annotare, mentre la valutazione circa i casi che entrano veramente in incidenza dovrebbe appartenere alla sfera successiva della valutazione dei dati e a un sistema di recording che consenta di distinguere i casi "veri" incidenti rispetto agli altri casi. Ciò consente anche di disporre dell'informazione necessaria a usi diversi rispetto al calcolo dei casi incidenti secondo le regole internazionali, come per esempio la documentazione di casi non invasivi o di lesioni comunque utili a valutazioni in corso di screening.

Valutazione per l'incidenza

Occorre fare riferimento alle raccomandazioni della IARC:

1. l'identificazione di due o più tumori primitivi non deve dipendere dal fattore tempo;
2. un tumore primitivo deve originare in una sede o tessuto e non deve essere estensione, recidiva o metastasi di una precedente neoplasia;
3. solo un tumore dello stesso istotipo può essere riconosciuto come primitivo, ai fini dell'incidenza, nell'ambito di un organo, o paia di organi o tessuti, sulla base delle prime 3 cifre del codice topografico (alcuni codici di sede vengono peraltro considerati come sede unica, come si mostra nelle **tabelle 1a e 1b**, pag. 44-45);
4. i tumori multifocali (cioè masse neoplastiche apparentemente non in continuità con altri tumori primitivi originati nell'ambito dello stesso organo o tessuto, per esempio la vescica) sono comunque considerati un unico tumore;
5. la regola 3 non si applica in due circostanze:
 - 5.1 le neoplasie sistemiche o multicentriche, potenzialmente estese a diversi organi, che includono quattro gruppi istologici: linfomi, leucemie, sarcoma di Kaposi e mesotelioma; solo una delle neoplasie nell'ambito del suo gruppo è considerata ai fini dell'incidenza, ma questo non ne esclude la registrazione;
 - 5.2 gli istotipi sono raggruppati in gruppi: all'interno di essi gli istotipi sono considerati come uguali, quindi solo due istotipi appartenenti a gruppi diversi possono essere considerati differenti allo scopo di identificare i tumori multipli che entrano in incidenza; in conseguenza di ciò un tumore nello stesso organo con differente istotipo è considerato un nuovo tumore. I gruppi 5 e 12 della **tabella 2a** e i gruppi 5, 14 e 17 della **tabella 2b** (pag. 46) includono tumori non perfettamente caratterizzati dal punto di vista istologico e non possono pertanto essere distinti dagli altri gruppi. Nel caso di neoplasie vescicali e delle neoplasie intracraniche e intrassiali sono inclusi anche codici di comportamento diversi dal maligno: quindi, a parità di istotipo il caso incidente potrebbe essere tranquillamente il primo in ordine temporale, con comportamento incerto /1 o *in situ* /2.

Alcune sedi con codice topografico diverso vanno considerate come sede unica, e questo è un elemento che si è mantenuto nelle diverse edizioni dell'ICD-O fino al 2004, come si mostra nella **tabella 1a**, che viene riproposta ai fini dell'allineamento di dati storici.

Nel 2004 è stata emanata una nuova linea guida della IARC che ha rivisto profondamente la situazione e la modalità di reporting, come mostrato nella **tabella 1b**.¹ In pratica, la vescica è stata aggiunta alle vie urinarie, togliendo invece il rene (che del resto ha diversa morfologia); sono state integrate le prime vie aerodigestive;

Tabella 1a. Gruppi di codici topografici dalla Seconda e Terza edizione ICD-O considerati come sede unica nella definizione dei tumori multipli

Seconda/Terza edizione	Sede	Prima edizione
C01	base della lingua	141
C02	altre e non specificate parti della lingua	
C05	palato	145
C06	altre e non specificate parte della bocca	
C07	ghiandola parotide	142
C08	altre e non specificate ghiandola salivari maggiori	
C09	tonsilla	146
C10	orofaringe	
C12	seno piriforme	148
C13	ipofaringe	
C19	giunzione rettosigmoidea	154
C20	retto	
C23	colecisti	156
C24	altre e non specificate parti delle vie biliari	
C30	cavità nasali e orecchio medio	160
C31	seno accessorio	
C33	trachea	162
C34	bronchi e polmoni	
C37	timo	164
C38.0-3	cuore e mediastino	164
C38.8	lesioni sconfinanti del cuore, mediastino e pleura	165.8
C40	ossa, articolazioni e cartilagini articolari delle estremità	170
C41	ossa, articolazioni e cartilagini articolari di altre e non spec. sedi	
C51	vulva	184.4
C52	vagina	184.0
C57.7	altre parti specificate degli organi genitali femminili	184.9
C57.8-9	lesione sconfinante degli organi genitali femminili	184.8, 184.9
C56	ovaio	183.0
C57.0	tuba di Falloppio	183.2
C57.1	legamento largo	183.3
C57.2	legamento rotondo	183.5
C57.3	parametrio	183.4
C57.4	annessi uterini	183.9
C60	pene	187
C63	altri e non specificati organi genitali maschili	
C64	rene	189
C65	pelvi renale	
C66	uretere	
C68	altri e non specificati organi dell'apparato urinario	
C74	surrene	194
C75	altre ghiandole endocrine e formazioni correlate	

sono stati eliminati gli accorpamenti nelle cavità nasali, nel mediastino, nella sfera genitale maschile e femminile, e nelle ghiandole endocrine. Inoltre, quando i due tumori sono stati diagnosticati in

tempi diversi, si usa il codice topografico del primo; se sono sincroni, occorre mettere il codice di sede indicato nell'ultima colonna. Ci sono stati cambiamenti significativi nel tempo sotto il

Tabella 1b. Gruppi di codici topografici dalla Terza edizione ICD-O considerati come sede unica nella definizione dei tumori multipli (IARC 2004)

Terza edizione	Sede	Codice modificato
C01	base della lingua	C02.9
C02	altre e non specificate parti della lingua	
C00	labbro	C06.9
C03	gengiva	
C04	pavimento della bocca	
C05	palato	
C06	altre e non specificate parti della bocca	
C09	tonsilla	C14.0
C10	orofaringe	
C12	seno piriforme	
C13	ipofaringe	
C14	altre e mal definite sedi delle labbra, del cavo orale e del faringe	
C19	giunzione rettosigmoidea	C20.9
C20	retto	
C23	colecisti	C24.9
C24	altre e non specificate parti delle vie biliari	
C33	trachea	C34.9
C34	bronchi e polmoni	
C40	ossa, articolazioni e cartilagini articolari delle estremità	C41.9
C41	ossa, articolazioni e cartilagini articolari di altre e non specificate sedi	
C65	pelvi renale	C68.9
C66	uretere	
C67	vescica	
C68	altri e non specificati organi dell'apparato urinario	

profilo della morfologia, anche nel passaggio dalla Seconda alla Terza edizione dell'ICD-O (**tabella 2a**, riportata ai fini dell'allineamento di dati storici) e, soprattutto, con la linea guida IARC 2004 (**tabella 2b**). Al di là della maggiore precisione nei codici morfologici, i cambiamenti più rilevanti si osservano nelle emolinfopatie, con la differenziazione delle leucemie mieloidi e dei linfomi di Hodgkin, nonché la disaggregazione delle neoplasie linfoidi.

La IARC ammette peraltro che i singoli Registri possano seguire regole differenti: negli Stati Uniti, per esempio, il SEER considera i tempi delle diagnosi e considera come singoli i tumori incidenti in diversi tratti del colon, mentre la IARC considera il colon come sede unitaria. L'importante è codificare ed esplicitare la decisione assunta sulle regole adottate nel considerare i tumori "multipli" in fase di pubblicazione dei propri dati.

La decisione assunta ai fini del presente manuale si colloca in una posizione intermedia: ai fini della valutazione di incidenza si usano le regole IARC, mentre la registrazione è condotta con altro approccio.

Valutazione per la registrazione

In fase di registrazione vengono considerati:

- ◆ tutti i tumori solidi metacroni della stessa sede (dia-

gnosticati con un intervallo superiore a 6 mesi), maligni e *in situ* o incerti se benigni o maligni, purché non si tratti di ripresa di malattia, indipendentemente dalla ripartizione morfologica indicata in **tabella 3** (pag. 47), con l'esclusione delle neoplasie epiteliali della cute;

- ◆ i tumori vescicali e intracranici/intrassiali indipendentemente dal comportamento e dalla ripartizione morfologica, purché non si tratti di ripresa di malattia;
- ◆ i tumori sincroni (diagnosticati entro un intervallo non superiore a 6 mesi) sono sempre oggetto di registrazione, se a partenza da sedi differenti (per esempio, anche tratti diversi del colon, o sede controlaterale di organi pari), o se di diverso gruppo istologico nel caso compaiano nella stessa sede; in quest'ultimo caso, se il gruppo istologico è lo stesso può esserne fatta annotazione, e va privilegiata la forma a comportamento più aggressivo (normalmente quella a codice morfologico più alto, con l'eccezione delle neoplasie vescicali in cui la forma piana, più aggressiva di quella papillare 8130, può essere codificata solo come 8120) e/o di grading più aggressivo.

Nel caso di successione di comportamenti biologici diversi dello stesso istotipo o gruppo di istotipi (se sono contemporanei prevale il codice maligno) può essere usata la **tabella**

Tabella 2a. Gruppi di neoplasie maligne considerate istologicamente "differenti" allo scopo di definire i tumori multipli (ICD-O 3)

Gruppi	Codici morfologici
carcinomi	
1. carcinomi squamosi	805-808, 812, 813
2. carcinomi basocellulari	809-811
3. adenocarcinomi	814, 816, 819-822, 826-833, 835-855, 857, 894
4. altri carcinomi specificati	803, 804, 815, 817, 818, 823-825, 834, 856, 858-867
(5.) carcinomi non specificati (NAS)	801, 802
6. sarcomi e altri tumori dei tessuti molli	868-871, 880-892, 899, 904, 912, 913, 915-925, 937, 954-958
7. linfomi	959-971*
8. leucemie	980-994, 995, 996, 998
9. sarcoma di Kaposi	914
10. mesoteliomi	905
11. altri tipi specificati di tumore	872-879, 893, 895-898, 900-903, 906-911, 926-936, 938-953, 973-975, 976
(12.) tipi non specificati di tumore	800**, 997

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

** nella Prima edizione dell'ICD-O M-9990 stava per l'attuale M-800

Tabella 2b. Gruppi di neoplasie maligne considerate istologicamente "differenti" allo scopo di definire i tumori multipli (IARC 2004)

Gruppi	Codici morfologici
carcinomi	
1. carcinomi squamosi e a cellule transizionali	8051-8084, 8120-8131
2. carcinomi basocellulari	8090-8110
3. adenocarcinomi	8140-8149, 8160-8162, 8190-8221, 8260-8337, 8350-8551, 8570-8576, 8940-8941
4. altri carcinomi specificati	8030-8046, 8150-8157, 8170-8180, 8230-8255, 8340-8347, 8560-8562, 8580-8671
(5.) carcinomi non specificati (NAS)	8010-8015, 8020-8022, 8050
6. sarcomi e altri tumori dei tessuti molli	8680-8713, 8800-8921, 8990-8991, 9040-9044, 9120-9125, 9130-9136, 9141-9252, 9370-9373, 9540-9582
7. mesoteliomi	9050-9055
tumori dei tessuti ematopoietico e linfatico	
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
15. sarcoma di Kaposi	9140
16. altri tipi specificati di tumore	8720-8790, 8930-8936, 8950-8983, 9000-9030, 9060-9110, 9260-9365, 9380-9539
(17.) tipi non specificati di tumore	8000-8005

la 3.² Nel caso di tumori del sistema emolinfopoietico si può usare invece la **tabella 4** (pag. 48), sempre nei casi appartenenti allo stesso gruppo di isotipi.³ In tutti i casi in cui la seconda registrazione non rientra nelle regole IARC, deve essere adottata un'indicazione specifica utile all'e-

clusione in fase di analisi di incidenza (vedi Cap. 2). Questa disposizione vale sia per casi sincroni sia per casi metacroni. Inoltre, quando la seconda diagnosi risulti essere in verità una revisione della diagnosi originale, si procede a emendare semplicemente la diagnosi originale stessa.

Tabella 3. RegISTRAZIONI multiple in base al comportamento

1. Caso	2. Caso dello stesso gruppo di istotipi			
	benigno (/0*) incerto se benigno/maligno (/1)	in situ (/2)	maligno (/3)	metastatico
benigno /0* incerto se benigno/maligno /1	1 registrazione	2 registrazioni	2 registrazioni	2 registrazioni
in situ /2	1 registrazione	1 registrazione	2 registrazioni	2 registrazioni
maligno /3	1 registrazione	1 registrazione	2 registrazioni se metacroni e non ripresa di malattia	1 registrazione
metastatico	1 registrazione	1 registrazione	1 registrazione	1 registrazione

* solo intracranico-intrassiale

Gestione delle recidive

Una localizzazione neoplastica si considera “recidiva” quando il clinico ha accertato una delle condizioni seguenti:

1. ripresa di malattia nell’organo, con morfologia uguale e in assenza di trattamento chirurgico;
2. localizzazioni a distanza dopo un intervallo libero della malattia di base;
3. ripresa di malattia in sede di cicatrice chirurgica.

I casi 1-2-3 possono essere oggetto di annotazione, ma non comportano l’attribuzione di un nuovo caso quando il clinico abbia esplicitato la condizione di recidiva, neppure se si manifesta un comportamento più aggressivo.

Ulteriori insorgenze di malattia nell’organo dopo trattamento chirurgico sono invece oggetto di registrazione, sebbene non rientrino nel computo dell’incidenza secondo le regole internazionali. Casi particolari possono essere:

- ◆ un tumore solido benigno, *in situ* o a comportamento incerto manifesta una metastatizzazione: in tal caso è evidente un problema diagnostico sul primo istologico; il registratore modificherà i codici di morfologia e comportamento in senso maligno (e quindi anche i codici ICD-9 e ICD-10), mantenendo la data di incidenza del primo istologico;
- ◆ nei tumori vescicali è frequente la presenza di recidive con grading e gradi di infiltrazione diversi; tuttavia, occorre mantenere morfologia, grading e codice di comportamento del primo caso, registrando come casi autonomi, completi di data:
 - ◆ casi /3 accertati dopo casi /1 o /2;
 - ◆ casi /2 accertati dopo /1;
 - ◆ forme piane 8120/ dopo forme papillari 8130/.

In alternativa può essere seguito, previa esplicitazione del metodo scelto, lo schema di cui al precedente paragrafo.

Tumori multipli e sopravvivenza

Si ricorda che nelle misure e stime di sopravvivenza, secondo la prassi corrente, l’analisi è condotta solo sul primo tumore maligno (se il primo tumore è vescicale, si

considerano anche gli altri comportamenti) del paziente, a meno che non si tratti di un tumore epiteliale della cute. Di conseguenza:

- ◆ se il primo tumore utile è insorto prima dell’inizio dell’attività di registrazione, quelli incidenti successivamente non entrano nell’analisi;
- ◆ gli eventi neoplastici successivi al primo utile vanno catalogati in modo tale da evitarne l’inclusione nell’analisi, eventualmente a mezzo di una variabile *ad hoc* (vedasi anche il capitolo dedicato al tracciato per la Banca dati).

Tumori senza conferma microscopica

La conferma isto- o citopatologica costituisce uno dei principali elementi di validazione delle neoplasie ed è pertanto un indicatore fondamentale di qualità dei dati poiché consente l’esatta classificazione nosologica in termini di morfologia del tumore. Tuttavia possono verificarsi diverse condizioni che non consentono di raggiungere o ricostruire una corretta classificazione morfologica:

- ◆ il paziente ha effettuato un accertamento diagnostico con **esame patologico positivo** in sede sconosciuta o non raggiungibile e non ha effettuato successivi ricoveri o accertamenti istologici;
- ◆ il paziente ha effettuato un accertamento diagnostico con **esame patologico negativo o non dirimente** e non ha effettuato ulteriori accertamenti istologici;
- ◆ il paziente **non ha ricevuto** una diagnosi su base istocitopatologica.

Casi di incerta interpretazione

Il primo problema che il registratore deve affrontare è se la neoplasia sussista veramente o sia frutto di una interpretazione errata. Al di là dei casi in cui si manifestano errori di codificazione delle SDO, per cui si ricercano informazioni su un caso inesistente, il dato istologico può essere effettivamente assente, oppure non essere reperito sulla base dei flussi informativi disponibili.

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; si 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 (regola IARC)	tumori multipli
LNH	linfoma di Hodgkin	2 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
linfoma di Hodgkin	LNH	2 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
linfoma di Hodgkin	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
linfoma di Hodgkin	sindrome mielodisplastica	2 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
leucemia mieloide cronica	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni 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 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
leucemia mieloide	sindrome mielodisplastica	2 registrazioni se la sindrome mielodisplastica è considerata secondaria alla terapia	non tumore multiplo
leucemia linfatica linfomi	sindrome mielodisplastica	2 registrazioni se la sindrome mielodisplastica non è considerata secondaria alla malattia di base	tumori multipli
leucemia mieloide o mielomonocitica cronica	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni se non si tratta di crisi blastica (per esempio per presenza di marker biomolecolari specifici)	non tumore multiplo
sindrome mielodisplastica	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singola leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	non tumore multiplo



Gli elementi che sostanziano la decisione sono fondamentalmente:

- ◆ l'esistenza di uno o più ricoveri in cui la diagnosi di tumore è confermata e non contraddetta;
- ◆ il trattamento intrapreso (radio-chemioterapia, cure palliative ecc.);
- ◆ l'exitus per causa neoplastica;
- ◆ le considerazioni relative alla sede tumorale (per cute, vescica, stomaco, colon-retto, utero e vescica è atteso un elevato livello di conferme diagnostiche istopatologiche; per polmone, encefalo, fegato, pancreas e altri organi interni, al contrario, è verosimile la carenza di conferma istologica: generalmente è più presente la citologia);
- ◆ l'età e la comorbilità del paziente, che possono condurre a una valutazione di non approfondimento diagnostico;

- ◆ l'esenzione del paziente dal ticket per causa neoplastica.

Il caso particolare in cui la documentazione non sia dirimente e si richieda un follow up del paziente eccedente i tempi di pubblicazione dei dati, verrà trattato più diffusamente nei capitoli "Diagnosi denegabili" e "Casi NSE/DCI".

Attribuzione di topografia in neo-organi

Nel caso di insorgenza di tumori primitivi (escludendo cioè recidive, infiltrazioni o metastasi da altre neoplasie) in organi ricostruiti chirurgicamente tramite impianto di altri organi o tessuti (es: in neovescica ileale), essi dovranno entrare nel computo dell'incidenza con sede topografica riferita al tessuto di origine (es: nel caso citato dell'ileo), annotando il pregresso intervento chirurgico.

Prima diagnosi	Seconda diagnosi	Raccomandazioni per la registrazione	Raccomandazione per l'incidenza come tumore multiplo
policitemia vera	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singola leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	non tumore multiplo
trombocitemia essenziale	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni, la leucemia mieloide viene codificata come 9895/3 (da non usare per singola leucemia) al fine di poter controllare i trend delle leucemie	non tumore multiplo
mieloma multiplo	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
MGUS	❖ mieloma ❖ macroglobulinemia di Waldenström	2 registrazioni, a meno di tumori sincroni (intervallo massimo di 6 mesi) in cui si registra solo la seconda patologia /3	entra in incidenza solo la seconda patologia /3
MGUS	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che l'LNH sia secernente Ig (linfoma linfoplasmocitoide), in tal caso si registra solo l'LNH	entra in incidenza solo il LNH /3
mieloma macroglobulinemia di Waldenström	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che l'LNH sia secernente IgM (linfoma linfoplasmocitoide)	tumori multipli, a meno che l'LNH sia secernente IgM (linfoma linfoplasmocitoide): in tal caso si usa il codice dell'LNH
policitemia vera	❖ mielofibrosi primaria ❖ anemie refrattarie	2 registrazioni	non tumore multiplo
trombocitemia essenziale	❖ mielofibrosi primaria ❖ anemie refrattarie	2 registrazioni	non tumore multiplo
leucemia mielomonocitica cronica	sindrome mielodisplastica	1 registrazione	non tumore multiplo
leucemia linfatica cronica	leucemia linfoblastica acuta	1 registrazione, la leucemia acuta è in tal caso una dedifferenziazione della LLC	non tumore multiplo

Atribuzione di morfologia specifica in assenza di conferma microscopica

Nell'ICD-O 3 la regola generale stabilisce che il codice morfologico da utilizzare in assenza di conferma microscopica (base di diagnosi da 1 a 4) è 8000/3; questa indicazione sostituisce il codice 9990/3 presente nella Prima edizione. La definizione della maggior parte delle diagnosi morfologiche specifiche è infatti abbastanza improbabile, se non impossibile, prescindendo da una verifica microscopica. Vi sono tuttavia casi in cui è possibile attribuire una morfologia specifica sulla base di altri accertamenti, in assenza o in carenza di informazioni sull'istologia del tumore.

Al codice morfologico ICD-O del resto non va attribuito il compito di specificare la base della diagnosi. E' dunque opportuno stabilire una serie di controlli di plausibilità nella fase di verifica dei dati, tra morfologia ICD-O e base

della diagnosi (specie per i codici 0-4 e 9 di quest'ultima). In deroga alla regola generale, alcune definizioni morfologiche possono essere ammesse secondo le indicazioni IARC/ENCR (vedi **tabella 5**, pag. 50).⁴

Nel caso in cui il paziente abbia effettuato una diagnosi isto-citopatologica (es: in altra sede) e non si disponga della documentazione originale, ma questa diagnosi sia esplicitamente riportata nella documentazione clinica successiva (cartella clinica, note anamnestiche, lettera di dimissione), essa è da considerare comunque valida. Tutte le diagnosi che invece non possono che derivare da un esame istopatologico (es: carcinomi *in situ*) non possono essere accettate con altre modalità diagnostiche.

Marker

I marker in oncologia hanno diverse utilità:

- ◆ alcuni consentono di porre diagnosi di malattia;

Tabella 5. Combinazioni accettabili tra morfologia e base diagnosi non microscopica

Codice	Morfologia	Condizioni
8800	sarcoma NAS	
9590	linfoma NAS	
8720	melanoma (oculare)	
9140	sarcoma di Kaposi (viscerale)	HIV positivi (escluso Africa)
8960	nefroblastoma	età 0-8 anni
9500	neuroblastoma	età 0-9 anni
9510	retinoblastoma	età 0-5 anni
9380	glioma e tumori della serie gliale	topografia C71.7 (encefalo sottotentoriale)
9384/1	astrocitoma subependimale a cellule giganti	pazienti con sclerosi tuberosa
9530-9539	meningioma	topografia C70.X
9350	craniofaringioma	
8270-8281	tumori ipofisari	topografia C75.1 (associati ad aumento di ormoni ipofisari)

- ◆ altri corroborano la diagnosi di malattia (es: nelle sindromi paraneoplastiche o nei tumori ipofisari);
- ◆ tutti consentono una valutazione dell'efficacia della terapia nel tempo (monitoraggio nel follow up).

Anche in base alle linee guida ENCR, è consentito registrare una diagnosi con codice morfologico specifico in assenza di conferma microscopica nel caso di riscontro di un marker tumorale coerente, secondo i criteri elencati nel riquadro in fondo a questa pagina. Nei casi riportati la diagnosi morfologica potrà essere sostenuta dal codice "4" di base diagnosi (salvo diversa evidenza dalla documentazione disponibile). E' stata esclusa la possibilità di utilizzazione del PSA (previsto dalle linee guida), in quanto nella pratica clinica corrente questo marker da solo non consente di porre diagnosi di carcinoma prostatico, occorrendo la correlazione con altri marker come il PSA free e, in definitiva, il livello di verifica microscopica (vedasi anche il capitolo relativo alle neoplasie della prostata). In quest'ultimo caso quindi, al pari di altri tumori secernenti, la classificazione morfologica potrà essere effettuata solo se esplicitamente confermata dal clinico al termine dei propri accertamenti e potrà, in assenza di istologia, essere supportata da codice di base diagnosi 2.

Diagnostica per immagini

Le tecniche di diagnostica per immagini sono divenute nel tempo molto complesse, arrivando a sostituire anche la diagnosi endoscopica e in certi casi integrandosi nell'approccio terapeutico (es: arteriografie e chemioembolizzazioni).

Il livello qualitativo delle indagini in alcuni casi consente di formulare diagnosi differenziali approfondite con un impatto clinico sovrapponibile all'esame microscopico. Ciò consente l'attribuzione di specificità morfologica a questo livello diagnostico secondo le indicazioni precedentemente riportate.

Diagnostica endoscopica

La diagnosi endoscopica o laparoscopica in assenza di completamento con esame istopatologico non consente di formulare diagnosi morfologiche specifiche.

L'eventualità di alterazioni o perdita dei campioni prelevati può rendere impossibile la specificazione morfologica microscopica: per questa occorre quindi attendere ulteriori approfondimenti chirurgici e strumentali, eventuali diagnosi su metastasi o un comportamento clinico rivelatore.

Marker biologico	Diagnosi e condizioni
Human Chorionic Gonadotrophin (HCG)	coriocarcinoma (>100.000 IU nelle urine)
alfafetoproteina (AFP)	carcinoma epatocellulare (>200 ng/ml nel siero)
prodotti di degradazione delle catecolamine (HVA, VMA)	neuroblastoma
immunoglobuline nel siero	<ul style="list-style-type: none"> ◆ mieloma (IgG >35g/l o IgA >20g/l) ◆ macroglobulinemia di Waldenström (IgM >10g/l)
immunoglobuline urinarie	mieloma (escrezione di catene leggere >1g/24h)
ormoni ipofisari	tumori ipofisari
gastrina e altri ormoni polipeptidici dell'apparato gastroenterico	tumori delle cellule insulari, gastrinoma ecc.

Chirurgia esplorativa/autopsia

La chirurgia esplorativa e l'autopsia, a meno che non siano affiancate da un'indagine istologica, non consentono di formulare diagnosi morfologiche, tranne che nei casi contemplati nelle indicazioni IARC/ENCR già menzionate.

L'informazione relativa all'estensione della malattia è invece da considerare adeguata.

Diagnostica clinica e trattamenti

Per diagnosi clinica di tumore si intende l'attribuzione della malattia in assenza di approfondimenti strumentali e isto-citopatologici: vi corrisponde il codice di base diagnostici "1".

La diagnosi clinica di tumore maligno non è mai denegabile dal registratore, a meno di particolari condizioni affrontate nello specifico capitolo.

A volte infatti esistono approfondimenti diagnostici precedenti, non noti al registratore, in quanto non riportati in cartella o indisponibili, e comunque privi di effetto sulle possibilità terapeutiche. In tali casi gli elementi di orientamento sono costituiti dalle cause di morte o dai successivi approcci assistenziali:

- ◆ chirurgia palliativa;
- ◆ radioterapia palliativa;
- ◆ assistenza di unità di cure palliative.

In altri casi possono interferire percorsi di stabilizzazione del paziente affetto da altre patologie, prima dell'attivazione del percorso terapeutico oncologico.

La sola diagnosi clinica, anche in base alle linee guida ENCR, consente di registrare il caso con codice morfologico specifico nelle seguenti situazioni:

Codice	Morfologia	Condizioni
9590	linfoma NAS	
9800	leucemia NAS	
8720	melanoma	
9140	sarcoma di Kaposi	HIV positivi (escluso Africa)

Si sottolinea come non sia possibile, attraverso la sola osservazione clinica, la differenziazione tra linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin, così come tra leucemia mieloide o linfatica; quindi, il caso di semplice accertamento su esame emocromocitometrico di leucemia non è da configurare come diagnosi clinica (base "1"), ma come diagnosi su accertamenti strumentali (base "2") e consente l'attribuzione della specifica morfologia.

Diagnosi autoptiche

In relazione alla determinazione della data incidenza, i soggetti affetti da neoplasia e sottoposti a riscontro diagnostico possono essere divisi in quattro gruppi fondamentali:

- A:** soggetti con tumore già diagnosticato in vita;
 - B:** soggetti con tumore non ancora diagnosticato con certezza in vita (per esempio perché deceduto prima del completamento delle indagini), ma con riscontro di decesso per tumore secondo la valutazione epicritica autoptica;
 - C:** tumore sintomatico non riconosciuto né sospettato in vita, riscontrato all'autopsia in soggetto deceduto per apparente altra causa, e per il quale l'autopsia dimostra il nesso casuale con la morte (modificazione della scheda Istat da parte del patologo);
 - D:** riscontro casuale di neoplasia clinicamente asintomatica in soggetto deceduto per altra causa (nessuna modificazione della scheda Istat da parte del patologo).
- L'inclusione in registrazione e in incidenza dei casi dell'ultimo gruppo è coerente con il principio che nessun tumore incidentalmente riscontrato in vita a seguito di escissione per altra causa viene escluso dalla registrazione o dal calcolo di incidenza. L'informazione circa l'appartenenza a questo gruppo è desumibile comunque dall'associazione tra base diagnostici (3 o 8), data di incidenza (corrispondente alla data di decesso) e causa di morte attribuita.
- Il registratore dovrà adottare i seguenti criteri:

Gruppo	Base diagnostici	Data incidenza	Causa morte
A	diversa da 3 o 8	data istologico o altro (vedi capitolo 2)	con tumore
B	3 o 8	data ricovero	con tumore
C	3 o 8	data morte	con tumore
D	3 o 8	data morte	senza tumore

Diagnosi citogenetiche e molecolari

L'approccio della diagnosi citogenetica e molecolare è da considerare a livello pari dell'istologia su tumore primitivo, e quindi comporta l'impiego del codice di base diagnostici 7 (8 se in autopsia). Inoltre, ai fini dell'attribuzione del codice morfologico nelle leucemie e nei linfomi il valore di tale diagnosi è da considerare di rango superiore rispetto alla semplice istologia, anche se condotta su sangue periferico o midollare.⁵

Diagnosi denegabili o prive di effetto

Nella pratica corrente il registratore non ha il diritto di porre diagnosi o di modificarle, ma deve limitarsi alla loro registrazione e codifica. Tuttavia i sistemi di acquisizione delle fonti devono privilegiare la sensibilità del metodo e quindi comportano l'acquisizione di casi problematici, che vanno gestiti secondo i criteri enunciati nel capitolo delle diagnosi a "non sufficiente evidenza" (NSE, vedi oltre).

Il registratore, secondo le procedure interne a ogni sin-

golo Registro e previe le opportune operazioni di verifica, potrà comunque procedere all'eliminazione dal *data set* nei seguenti casi:

- ◆ NSE il cui iter di valutazione ha avuto esito negativo;
- ◆ la diagnosi istologica di benignità (preferibilmente su pezzo operatorio) è in contrasto con la diagnosi di dimissione (escluse le neoplasie intracraniche e intrassiali);
- ◆ erronea doppia registrazione per meri errori anagrafici (coincidenza di date e di combinazioni sede/morfologia);
- ◆ soggetti erroneamente attribuiti dalle fonti come residenti, in realtà solo domiciliati e mai residenti.

Gestione di casi particolari

Casi a "non sufficiente evidenza" (NSE)

Definizione e trattamento

I casi con insufficiente documentazione clinica (NSE) sono caratterizzati da una diagnosi di neoplasia o di sospetto di neoplasia in assenza di elementi diagnostici certi. Questa situazione si verifica quando:

- ◆ il paziente è anziano e compromesso, per cui il sospetto clinico non viene fatto seguire da accertamenti strumentali, specie se invasivi;
- ◆ eventuali accertamenti clinici sono tali da non corroborare la diagnosi di certezza, in particolare relativamente al comportamento maligno della neoplasia.

Tali eventi si verificano più frequentemente nelle neoplasie di organi interni (polmone, pancreas, rene ecc.).

Questi casi rappresentano un problema per la registrazione, perché la loro inclusione acritica può portare, in caso di non aderenza alla realtà, a:

- ◆ una sovrastima dell'incidenza complessiva;
- ◆ una sovrastima delle localizzazioni:
 - ◆ più frequenti;
 - ◆ più frequenti nell'anziano;
 - ◆ più frequentemente letali;
 - ◆ meno suscettibili di trattamento;
 - ◆ di più difficile diagnosi differenziale.

Occorre pertanto tentare di controllare il fenomeno attraverso regole che lo contengano e lo quantifichino.

Poiché il registratore non ha alcun potere di denegare la diagnosi "a priori", il comportamento da seguire è basato sull'attesa degli eventi:

- ◆ il sospetto clinico viene smentito (caso denegabile e cancellabile);
- ◆ il sospetto clinico si tramuta in certezza, per esempio per evidenza clinica di progressione/metastatizzazione;
- ◆ il sospetto clinico si tramuta in certezza perché vengono successivamente svolti accertamenti strumentali positivi;
- ◆ il sospetto clinico si mantiene tale fino al decesso.

Nella pratica corrente le ultime tre ipotesi finiscono per

convergere, in quanto eventuali accertamenti strumentali o il peggioramento della malattia possono avvenire non in regime di ricovero e non essere captabili dal sistema di registrazione. Di qui l'importanza, nei casi dubbi, di fonti accessorie quali diagnostica per immagini o unità di cure palliative.

Diventa quindi determinante l'enunciato della scheda di morte che ufficializza lo status patologico del paziente. Per quanto vi sia un'imprecisione nelle schede di morte, poiché oltre l'exitus non vi è più alcuna possibilità di modifica della diagnosi, esse certificano la presenza o assenza del tumore. Si può dunque procedere applicando le seguenti regole.

Regola "0"

I casi NSE vengono tenuti in sospenso, cioè non entrano nel computo dell'incidenza fino a quando:

- a:** l'evidenza diventa sufficiente;
- b:** si verifica il decesso.

Nella situazione "b" ci si trova a dover decidere in presenza di:

- ◆ diagnosi di morte corrispondente al tumore NSE;
- ◆ diagnosi di morte con causa tumorale diversa dal tumore NSE;
- ◆ diagnosi di morte non tumorale.

L'evidenza è sufficiente quando:

- ◆ vi sono accertamenti strumentali positivi;
- ◆ è stato definito un piano terapeutico specifico per il profilo oncologico, comprese le cure palliative (anche se la terapia non è effettivamente iniziata).

Regola 1

Per i casi NSE deceduti e non sottoposti ad autopsia o ad altri approfondimenti diagnostici con esito positivo, gli enunciati del certificato di morte producono effetto sulla decisione di evidenza con le seguenti modalità:

Evento	Caso certo	Data incidenza	Base diagnosi
b1. diagnosi di morte corrispondente al tumore NSE	si	prima diagnosi	1
b2. diagnosi di morte con indicazione generica di tumore		vedi regola 2	
b3. diagnosi di morte non tumorale	no		
b4. diagnosi di morte con causa tumorale diversa dal tumore NSE			
◆ a causa di errori materiali nella scheda di morte	si		1
◆ compatibilità con il tumore NSE	si*		1
◆ non compatibilità con il tumore NSE	DCI**		

* il caso certo è quello riportato dalla scheda Istat

** la procedura DCI si riferisce al tumore segnalato nella scheda Istat. Le decisioni finali vengono assunte sulla base del trace back

Tabella 6. Terminologia per la quale la registrazione è o non è indicata

Indicata		Non indicata
appare come	indiscutibilmente	da seguire nel tempo
comparabile con	potenzialmente maligno	discutibile
compatibile con	presunto	equivoco
con aspetto di	probabile	escluso
con evidenza di	probabilmente	incerto
con segni di malignità	ricorda	non può essere escluso
consistente con	sembra	possibile
evidente	sospetto (per)	
evocante	tipico (di)	lesione di natura non definita
in prima ipotesi	verosimilmente	lesione di natura da determinare

Regola 2 (regola del credito):

Il caso b2 va comunque accettato se:

- a:** l'enunciato diagnostico non sufficientemente documentato proviene da un ambiente le cui diagnosi sono considerate ad alta credibilità e la mancanza di documentazione si può assumere come incidentale;
- b:** l'espressione diagnostica è nosograficamente specificata, precisa e verosimile e il Registro non può assumersi la responsabilità di denegarla.

Schema di gestione dei casi NSE

Il Registro non deve porre o modificare diagnosi, ma solo trascriverle. Tuttavia nella pratica corrente è possibile trovarsi di fronte a formulazioni vaghe ed equivocate che evocano il sospetto di tumore, sia in cartella clinica sia nei referti anatomo-patologici o di diagnostica per immagini. In linea con quanto previsto dall'NIH e dal SEER, viene quindi proposto un elenco non esaustivo e non vincolante di termini per i quali può essere assunta una prima decisione di registrazione o non registrazione,

successivamente alla quale verranno applicate le regole classiche (vedi tabella 6). La casistica dei casi NSE è quindi quella riportata in tabella 7.

Rendicontazione dei casi NSE

Deve essere tenuta contabilità degli esiti delle decisioni mediante un campo del data set che consenta la prima annotazione dei casi NSE, e un altro campo che consenta di identificare se il problema è stato risolto solo al decesso e non prima. Devono essere quindi calcolati i seguenti indicatori:

- ◆ NSE iniziali/casi incidenti x100
 - ◆ NSE risolti solo al decesso/casi incidenti x100
- per tutte le sedi e preferibilmente per: 151,153-154, 155, 157, 162, 174, 183, 185, 188, 191, 200-208.

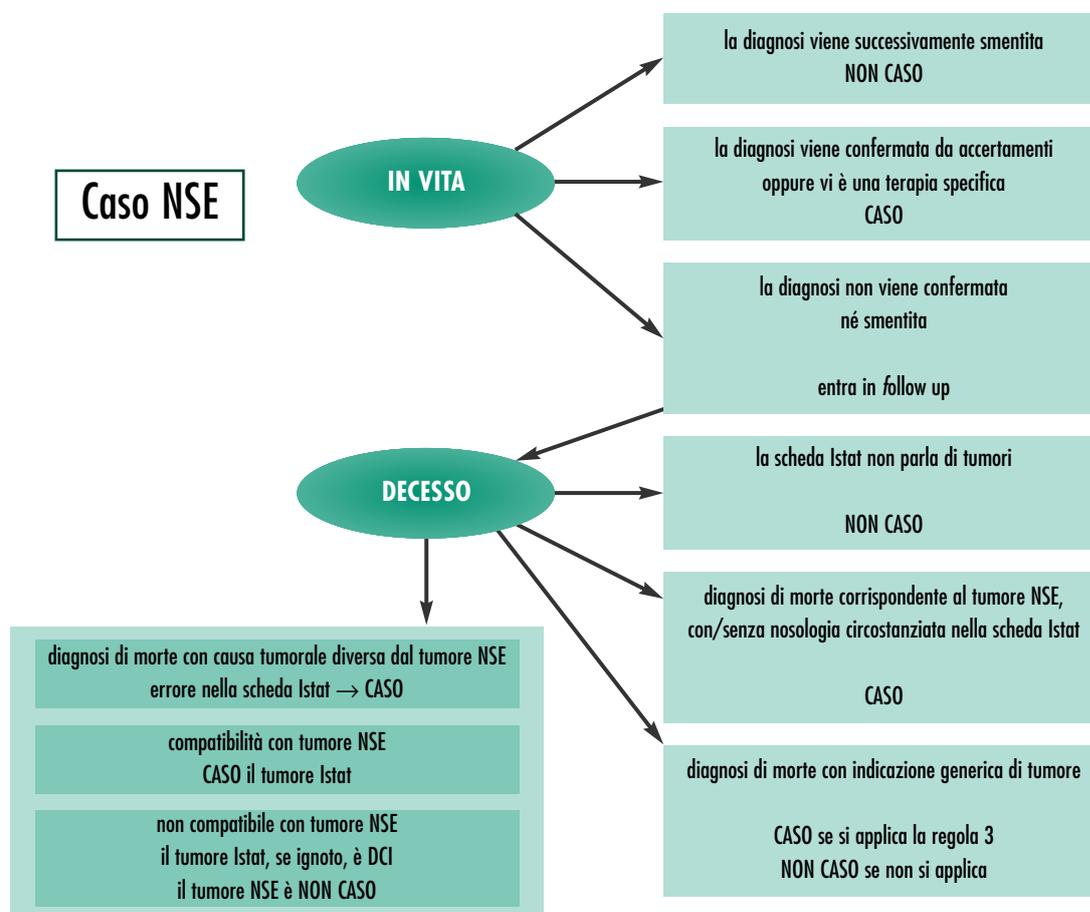
DCI e DCO**Definizione e trattamento**

Si intendono per DCO (*death certificate only*) i casi documentati solo dal certificato di morte.

Tabella 7. Casistica dei casi NSE

Casistica	Condizioni	Inserimento nel database	Inclusione in incidenza
❖ diagnosi (con documentazione povera)		sì	sì
❖ sospetta diagnosi (vaga, ma esplicita), non decesso nello stesso ricovero, successivamente confermata		sì	sì
❖ diagnosi (con documentazione che pare smentirla)		no	no
❖ sospetta diagnosi (vaga, ma esplicita), non decesso nello stesso ricovero, successivamente smentita		sì, poi cancellata	no
sospetta diagnosi (vaga, ma esplicita), non decesso nello stesso ricovero, senza successiva conferma o smentita	certificato di morte successivo certo o sospetto	sì	sì
sospetta diagnosi (vaga, ma esplicita) senza ulteriore conferma, né smentita	certificato di morte negativo	sì, poi cancellata	no
sospetta diagnosi (vaga, ma esplicita) senza ulteriore conferma, né smentita	paziente in vita	sì, sotto follow up	no
sospetto implicito in dizione non esplicita	certificato di morte esplicito	sì	sì
sospetto implicito in dizione non esplicita	senza ulteriore conferma	sì, poi cancellata	no

Figura 1. Flow chart di gestione dei casi NSE



Una volta completata la rilevazione clinico-patologica di un periodo (attraverso l'esame dei ricoveri, diagnosi, cartelle ecc.) il Registro confronta questi dati con quelli della mortalità tumorale dei residenti nell'area di sua competenza. Nella mortalità tumorale sono considerati anche i casi in cui la causa tumorale compare anche soltanto come patologia associata. Le situazioni che si determinano sono due:

- ◆ il deceduto è un caso conosciuto al Registro: si completa la documentazione con la data, il luogo e la causa del decesso.
- ◆ il deceduto è un caso sconosciuto al Registro: è un DCI (*death certificate initiated*)

I DCI sono oggetto di ricerca retrospettiva (trace back); il Registro deve cercare di rintracciare la documentazione clinico-patologica di ogni DCI; a tal fine può utilizzare le informazioni contenute nella scheda Istat (ospedale o casa di cura in cui è avvenuto il decesso), i file dei dimessi dagli ospedali regionali e tutte quelle fonti che utilizza normalmente per l'attività di routine. Può inoltre, se le risorse di tempo e di personale lo consentono, avviare indagini specifiche come il contatto con il medico curante del deceduto o eventuali indagini familiari.

Terminato il trace back, i DCI si dividono in due gruppi:

- a. quelli per cui non si rintracciano ulteriori informazioni e che pertanto entrano in incidenza come "veri" DCO, che peraltro non vanno considerati quando si calcola la sopravvivenza;
- b. quelli che, in base all'informazione raccolta, risultano essere casi incidenti sfuggiti a una prima rilevazione e che pertanto si qualificano come ex DCO.

Dai "veri" DCO si escludono:

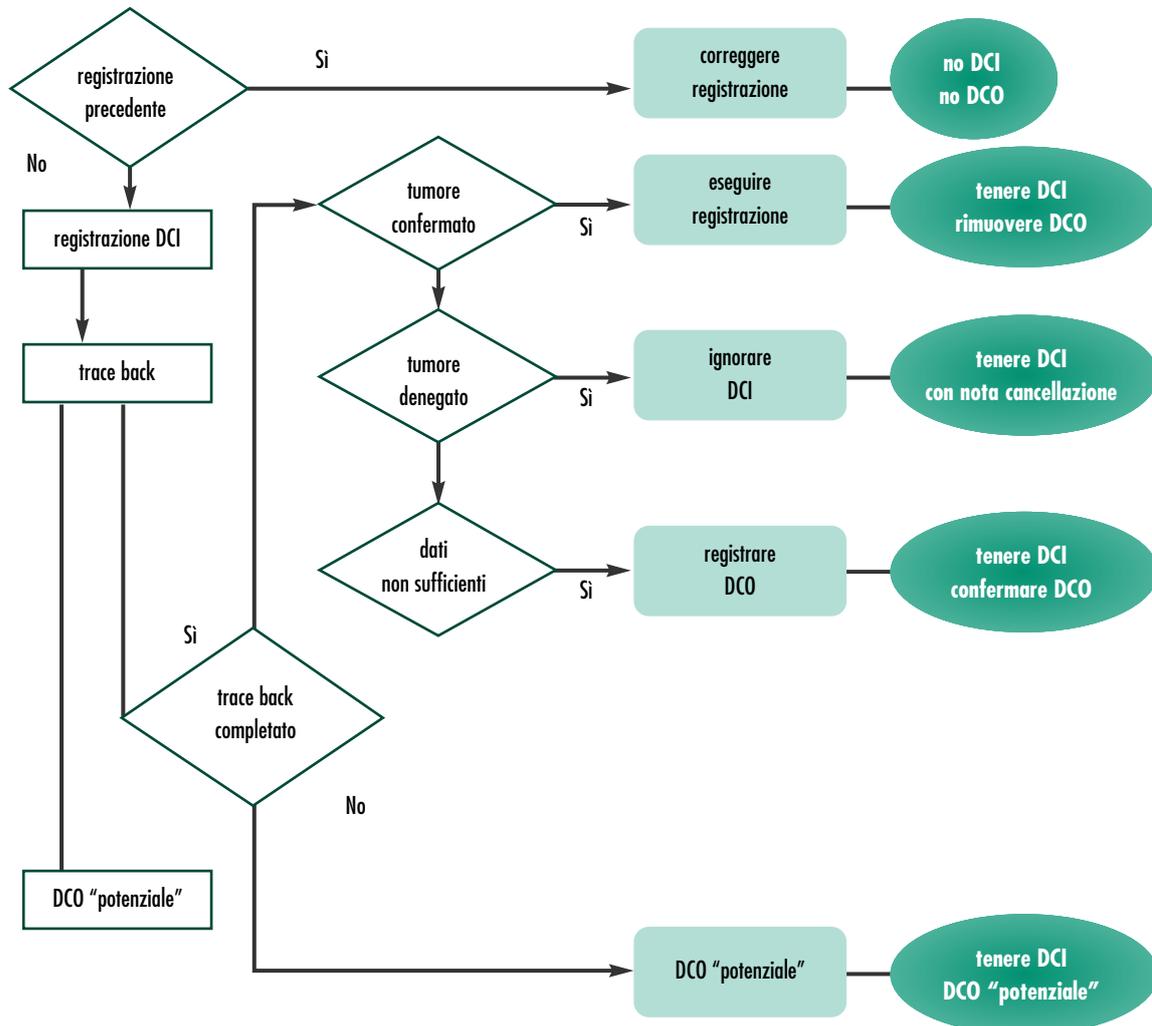
- ◆ i casi non esplicitamente definiti come tumori maligni dal certificato di morte (es: "massa mediastinica", "espanso cerebrale"), da non registrare;
- ◆ i casi per cui è espresso un sospetto (es: "sospetto tumore polmonare", "verosimile tumore ovarico"), da non registrare;
- ◆ i casi per cui si verifica che il paziente è diventato residente nell'area di copertura del Registro successivamente alla data di esordio della malattia.

In nessun caso la data di incidenza potrà essere desunta utilizzando esclusivamente la variabile "intervallo di tempo" della scheda Istat.

I casi ex DCO hanno invece quattro possibili destini:

- ◆ registrazione come "non residenti al momento della

Figura 2. Flow chart di gestione dei casi DCI



Modificata da: UKACR⁶

diagnosi" (vedi Cap. 2) se si scopre che la malattia è iniziata prima dell'essere diventati residenti nell'area di copertura del registro;

- ◆ registrazione come casi prevalenti, se ricadono in un periodo antecedente all'inizio dell'attività del Registro;
- ◆ registrazione come casi "missing", se ricadono in un periodo successivo all'inizio dell'attività del Registro, ma già oggetto di invio alla IARC per la pubblicazione su *Cancer Incidence in five continents*;
- ◆ registrazione come casi certi.

Le proporzioni dei casi DCI e DCO finali (al termine del trace back) sono indici di qualità del Registro (ovviamente, più la percentuale dei DCI e DCO è alta, più bassa è la qualità).

La proporzione dei casi reclutati come DCI che al termine della verifica retrospettiva risultano essere casi incidenti non rilevati in prima istanza è un indice di sensibilità del flusso informativo del Registro e misura la capacità di recuperare informazioni durante la storia clinica

del paziente (attraverso ricoveri, diagnosi ecc.) utili alla sua definizione di caso. Se la proporzione dei casi che il Registro ha potuto recuperare in questo modo è alta, l'efficacia del flusso informativo del Registro è bassa.

La proporzione dei casi DCO finali è un indicatore più generale di qualità e disponibilità delle fonti informative primarie (reperibilità delle informazioni, necessità di ricerche a distanza per migrazione sanitaria ecc.) che comunque concorre a definire l'efficienza del sistema di registrazione e la qualità finale dei dati prodotti.

Per interpretare correttamente questi indicatori è in ogni caso necessario procedere al trace back dei DCI/DCO solo quando il Registro ritiene di aver esaurito la consultazione di tutte le fonti clinico-patologiche, onde evitare di classificare come DCI casi la cui conferma clinico-patologica sarebbe giunta indipendentemente.

Infine deve essere tenuto presente, come specificato più avanti, che il reclutamento dalle schede di morte rappresenta solo un parziale riequilibrio dei dati persi duran-

te la storia clinica del paziente. Una patologia con mortalità dell'80% consentirà infatti il recupero al massimo di 8 casi su 10 persi alla prima registrazione. L'analisi di questi indici disaggregata per sede anatomica può consentire al Registro di valutare più nel dettaglio eventuali sottostime e studiare i correttivi possibili.

Si sottolinea come, con l'introduzione dell'ICD-10 nella registrazione della mortalità, le regole Istat impongano, in caso di contestuali neoplasie:⁷

- ◆ di considerare comunque primitivo un tumore polmonare definito come “cancro bronchiale o broncogeno”;
 - ◆ di considerare il tumore polmonare primitivo se il polmone è menzionato diversamente (anche come metastatico) e sono esplicitate le seguenti sedi:
 - ◆ cuore
 - ◆ diaframma
 - ◆ encefalo
 - ◆ fegato
 - ◆ linfonodi
 - ◆ mediastino
 - ◆ meningi
 - ◆ midollo spinale
 - ◆ ossa
 - ◆ peritoneo
 - ◆ pleura
 - ◆ polmone
 - ◆ retroperitoneo
 - ◆ sedi maldefinite classificabili come C76;
 - ◆ di considerare il tumore polmonare secondario se il polmone è menzionato diversamente e sono esplicitate sedi non presenti nel precedente elenco (es: mammella, prostata, colon ecc.);
 - ◆ analoghi comportamenti sono richiesti per altre sedi a frequente localizzazione metastatica (fegato, encefalo).
- Inoltre, se sono riportate più sedi di tumori multipli non comprese nel precedente elenco e per cui non sia disponibile una sottocategoria .8 o .9, la codificazione da apporre sarà C97., ossia “sedi indipendenti multiple” (es: prostata e vescica). Ciò implica la necessità di consultare direttamente la scheda di morte per la gestione dei casi NSE e per effettuare la ricerca dei DCI.

Rendicontazione

Per la rendicontazione corretta dei casi DCI deve essere utilizzato un campo nel data set di mortalità in cui annotare la situazione del caso classificato come tale con indicazione del completamento o meno del follow up, mentre per la rendicontazione dei DCO ci si avvarrà della variabile “base diagnosi” (solo in questi casi = 0) nel database del Registro, al termine del trace back.

La contabilizzazione dei DCI e dei DCO residui dopo il trace back produce tre indicatori, da valutarsi eventualmente per ciascuna sede e per il totale, anche ripartendo l'analisi per fasce di età (es: 0-34, 35-64, 65-74, 75+):

- ◆ proporzione dei DCI sul totale dei casi registrati;
- ◆ proporzione dei DCO sul totale dei casi registrati;
- ◆ proporzione dei DCI non risolti (DCI/DCO x 100).

L'esame di questi indicatori può rivelare l'eventuale presenza di sottoregistrazione (proporzioni di DCI e DCO molto basse) o di una ricerca attiva non esaustiva (DCI/DCO molto alti). Queste considerazioni possono essere ulteriormente disaggregate per fasce di età critiche o per sede anatomica, in rapporto alla qualità diagnostica attesa.

Tradizionalmente il valore massimo del 5% per i DCO ha sempre rappresentato un riferimento da parte della IARC. E' bene sottolineare però come per questi indici non valgano riferimenti a valori soglia codificati; essi rappresentano utilissimi strumenti per valutazioni che debbono comunque essere ricondotte al contesto di ogni singola realtà, in rapporto ai risultati e ai problemi attesi.

Uso dei codici di comportamento /6 e /9

Come indicato dall'introduzione della Terza edizione dell'ICD-O, i codici /6 e /9 non devono essere utilizzati dai Registri tumori per non ingenerare confusione sulla sede primitiva della lesione.

Comportamento /6

Nel caso in cui la segnalazione di un tumore derivi da diagnosi su metastasi, con sede primitiva ignota, va usato il codice topografico C80.9 (ICD-O 3), corrispondente al codice topografico 199.9 nell'ICD-O 1 e ai codici 196-199 nell'ICD-9. Il codice di comportamento morfologico è sempre da indicare come /3. L'indicazione delle sedi metastatiche può essere registrata in appositi campi aggiuntivi, a discrezione del Registro. Se è formulata una diagnosi di dimissione con sede generica, si codifica tale sede come primitiva, fino a prova contraria.

In caso di esame citologico o istologico eseguito su metastasi non è comunque consentito l'uso del comportamento /6, ma occorre riferire la neoplasia a una sede primitiva (esplicita o presunta, se indicata) o, in alternativa, attribuirlo a “sede primitiva ignota”; l'informazione sulla sede dell'esame istologico viene salvaguardata attraverso l'opportuno codice della variabile “base diagnosi” che permette di distinguere quando l'istologia è eseguita sul tumore primitivo o su metastasi.

Comportamento /9

Se la sede primitiva è indicata come probabile si tende a prediligere questa piuttosto che dare un codice di “sede primitiva ignota”. In tal caso può essere assegnato un livello di conferma (base della diagnosi), che indichi il dubbio di sede.

Per un tumore in cui permanga l'incertezza sulla primitività, occorre verificare l'attendibilità del dato e poi decidere tra la primitività segnalata e la registrazione come metastasi da sede primitiva ignota. In ogni caso il codice di comportamento deve essere sempre indicato con /3.

Uso corretto di alcuni codici

Tumori senza conferma microscopica

Come già indicato più ampiamente in precedenza, nella Terza edizione dell'ICD-O il codice morfologico da utilizzare è 8000/3 con base diagnosi da 1 a 4; questa indicazione sostituisce il codice 9990/3 presente nell'ICD-O 1. Quando il Registro ha a disposizione schede di dimissione, cartelle cliniche (o altro) che riportano diagnosi morfologiche aspecifiche o generiche (es: "ADK", "carcinoma", "epitelioma") senza nessuna indicazione del documento su cui tale diagnosi è stata formulata, si pone il problema dell'attendibilità del dato; se la fonte non è attendibile, in questi casi si suggerisce di utilizzare il codice 8000/3.

Tumori maligni NAS con conferma citologica o istologica

Quando di una neoplasia è stata accertata istologicamente o citologicamente la malignità senza possibilità di risalire a una morfologia specifica, il codice da utilizzare è sempre 8000/3, con base diagnosi da 5 a 8.

Uso del codice 8001/3 ("cellule tumorali maligne")

Questa codifica presuppone generalmente un esame microscopico di tipo citologico.

I codici:

8002/3 = tumore maligno tipo a piccole cellule

8003/3 = tumore maligno tipo a cellule giganti

8004/3 = tumore maligno tipo a cellule fusate

si usano quando l'esame riporta alcune caratteristiche cellulari, ma non è in grado di fornire ulteriori indicazioni sull'istotipo, quindi neanche se si tratta di carcinoma, sarcoma o linfoma. In mancanza di altre specificazioni l'uso di questi codici fa pensare che la base della diagnosi sia solo citologica e ciò dovrebbe essere riportato nel campo corrispondente.

Codice 8050/3 ("carcinoma papillare")

Il termine "carcinoma papillare" non seguito da ulteriori specificazioni è utilizzato piuttosto ampiamente nella diagnostica istopatologica. L'obiettivo è descrivere una crescita tumorale di tipo vegetante, caratterizzata appunto da papille più o meno sottili con un asse connettivo-vascolare e rivestite da epitelio cilindrico, transizionale o pavimentoso. Piuttosto di rado, ma non correttamente, il termine è utilizzato per descrivere un atteggiamento papillare nell'ambito di una differenziazione ghiandolare; in tali casi dovrebbe essere indicata più correttamente la dizione "adenocarcinoma papillare".

Più di frequente la specificazione sul tipo di epitelio che riveste le strutture papillari può essere omessa, magari perché implicita nella struttura dell'organo da cui proviene il prelievo (tiroide, mammella, ovaio, vie urinarie). Nella classificazione ICD-O l'uso del codice 8050/3 comporta automaticamente l'inquadramento del caso nel gruppo delle neoplasie a epitelio squamoso (805-808); le

specificazioni che dovrebbero correttamente seguire il termine "papillare", come "epitelio transizionale" o "sieroso", comportano invece l'aggregazione in gruppi morfologici completamente diversi. Altri tumori comunemente definiti come "papillari" senza altre specificazioni sono il carcinoma papillare della tiroide e della mammella, per i quali il codice più opportuno è 8260/3 (adenocarcinoma papillare). Per i tumori papillari delle vie urinarie, infine, il codice corretto è 8130/3.

Ne consegue che il codice 8050/3 può essere utilizzato soltanto nelle forme papillari NAS a istotipo squamoso.

La sezione del presente manuale dedicata alle sedi tumorali specifiche comprende per ognuna l'elenco delle morfologie più appropriate secondo le indicazioni dell'OMS.

Casi particolari

Variazione del comportamento da /1 a /3

Il problema non si pone più come in passato per le neoplasie emolinfopoietiche, ma riguarda per esempio i tumori del tessuto connettivo (fibromatosi, emangiopericitoma ecc.) il cui comportamento /1 o /3 non è deducibile dalla diagnosi istologica, ma si rivela nell'evoluzione clinica della patologia. Questi tumori debbono essere considerati incidenti nel momento in cui si manifesta il comportamento maligno.

La data di incidenza va invece attribuita alla prima diagnosi nei casi classificati come 8000/1 o 8000/3 perché privi di conferma istopatologica, laddove questa conferma si abbia a distanza temporale (oltre i 3 mesi)⁸, nonché nel caso di tumori vescicali maligni con grado di infiltrazione non determinato. I casi senza diagnosi certa e con dizioni imprecise, che insinuino un sospetto (neoformazione, opacità, massa ecc.) vanno raccolti e codificati 8000/1 e considerati come casi NSE; qualora notizie successive ne specificchino la malignità, il loro comportamento deve essere aggiornato a /3, mentre la data di incidenza rimane quella di insorgenza del sospetto (secondo i criteri esposti per la gestione dei casi NSE).

Analogamente, un caso dimesso con diagnosi di "lesione di natura da determinare" o termini analoghi e quindi senza sufficiente evidenza diagnostica di tumore non deve essere necessariamente registrato, ma eventualmente archiviato a parte, salvo una sua riammissione (con stessa data di incidenza) in caso di chiarimento successivo della sua natura. Per essere definito "a comportamento incerto", un caso di tumore presuppone invece sempre una formulazione diagnostica esplicita in questo senso e deve essere registrato, ma non conteggiato in incidenza, tranne le eccezioni sedi specifiche (vedi Cap 4).

Variazione del comportamento da /2 a /3

I tumori *in situ* (comportamento /2) sono raccolti e codificati dai Registri al fine di ottenere un quadro più completo su patologie in cui queste forme acquistano particolare importanza (mammella, cervice uterina, vescica

ecc.), ma la loro incidenza deve essere tenuta distinta da quella delle neoplasie maligne. Anche in questi casi si dovrebbe adottare come data di incidenza il momento in cui si manifesta eventualmente il passaggio da una forma a comportamento /2 (*in situ*) a una con comportamento /3 (infiltrante); in realtà, si raccomanda di effettuare una doppia registrazione (secondo le regole di registrazione per i tumori multipli). Qualora invece una resezione chirurgica documenti l'invasione di un tumore considerato *in situ* dalla relativa biopsia precedente, la registrazione deve evidentemente riguardare un solo caso con comportamento /3 e con data corrispondente alla biopsia.

Unica eccezione a queste regole è costituita dai tumori uroteliali della vescica (vedi Cap. 4)).

Casi prevalenti

All'inizio dell'attività del Registro molti dei casi afferenti sono identificabili come "prevalenti", cioè relativi a un periodo precedente il primo anno di rilevazione ufficiale del Registro. I Registri di nuova attivazione, al fine di evitare l'erronea inclusione di casi prevalenti come incidenti, devono disporre di una base di dati storici per un congruo periodo precedente l'inizio della pubblicazione (in genere almeno due anni). Poiché i criteri di valutazione dei tumori multipli si riferiscono alla storia del paziente, e non a quella del Registro, si raccomanda di procedere alla registrazione accurata dei casi prevalenti e di ricomprenderli allorché si eseguano verifiche finalizzate al controllo di tumori multipli. Quest'aspetto è importante per la valutazione di esaurività del Registro, in quanto fornisce le maggiori garanzie di completezza nella raccolta dei dati. In ogni caso, occorre richiamare l'interesse alla costruzione di indicatori di prevalenza e al loro retroterra metodologico al fine di offrire dati sempre più affidabili e confrontabili tra loro.

Casi non residenti alla diagnosi

Come già trattato precedentemente, si sottolinea come tra la "popolazione residente a rischio" e i "casi residenti incidenti" vi dovrebbe essere una corrispondenza temporale stretta ma come, inevitabilmente, il dato di residenza sia misurato con maggiore precisione in questi ultimi, di cui sono seguiti con più cura i fenomeni migratori.

La corrispondenza tra le due popolazioni ("casi" e "residenti") è in conseguenza di ciò più un obiettivo qualitativo che una stabile condizione di lavoro.

I già citati criteri di identificazione della "residenza" per i casi sono:

- ◆ criterio restrittivo: essere residenti nel giorno della diagnosi.
- ◆ criterio allargato: essere residenti nell'anno della diagnosi (al limite: emigrati l'1 gennaio o immigrati il 31 dicembre).

Per le motivazioni già indicate nel precedente capitolo il criterio "restrittivo" appare preferibile.

Casi individuati dopo "chiusura" dell'incidenza

Data la rilevanza statistica ufficiale (regionale, nazionale e internazionale) dei dati di incidenza e sopravvivenza pubblicati dai Registri tumori, si ritiene opportuna una standardizzazione delle procedure di chiusura e pubblicazione dei dati di un certo periodo, salvaguardando nel contempo le esigenze di aggiornamento continuo della base di dati dei Registri che emergono in tempi successivi (precisazioni successive di tipo topografico e/o morfologico, correzione della data di incidenza effettiva ecc.).

Le statistiche ufficiali debbono avere carattere di definitività: i dati pubblicati (relativi a fenomeni nel tempo) si devono quindi ritenere non più modificabili, quand'anche si rendano in seguito disponibili elementi di aggiornamento o emergano errori, augurabilmente marginali. Si propongono quindi alcune regole.

1. I file su cui sono state condotte le elaborazioni oggetto di pubblicazione devono essere congelati e conservati senza ulteriori modifiche, per consentire sia che successive analisi siano condotte sui medesimi dati sia che la Banca dati conduca le opportune verifiche. Le "chiusure" possono essere annuali o pluriennali, a seconda delle esigenze di ciascun Registro. Ovviamente, periodi più lunghi consentono maggiori possibilità di correzioni e aggiornamenti prima della chiusura. Dopo di essa non devono essere operate variazioni di alcun tipo.
2. Ferma restando l'integrità dei file originali delle singole pubblicazioni, ogni Registro dovrebbe mantenere comunque un archivio centrale e originale di tutta la casistica, costantemente aggiornato e periodicamente corretto, utilizzabile per confronti con periodi successivi, incroci con altre basi di dati, aggiornamento dei dati di sopravvivenza e calcolo delle stime. Evidentemente da questo master file possono essere tratti dati di periodi più lunghi o diversi da quelli già pubblicati dai Registri (finestre temporali particolari, pubblicazioni congiunte) e anch'essi conservati a parte secondo le modalità proposte al punto 1. Gli invii alla Banca dati centrale AIRTUM o ad altre basi internazionali devono riguardare il master file nel suo stato di più recente aggiornamento.

Le variazioni (debitamente documentate) successive alla chiusura dell'incidenza possono riguardare principalmente:

- ◆ inclusione di nuovi casi recuperati con la registrazione dell'incidenza successiva al periodo oggetto di pubblicazione (es: durante ricerche sistematiche in archivi non computerizzati);
- ◆ spostamento in altri anni di incidenza o eliminazione di casi per cui si siano potuti accertare con sicurezza errori anamnestici o di identificazione (diagnosi diverse o precedenti, notizie anagrafiche errate ecc.);

- ◆ revisione di casi dubbi o sospetti (con conseguente modifica delle modalità di diagnosi e del livello di certezza) in caso di reperimento di nuove informazioni diagnostiche.

Eventuali variazioni metodologiche di registrazione all'interno di ogni singolo Registro – come, per esempio la revisione di determinate modalità di codifica – devono essere decise in fase di reclutamento dei dati di incidenza e vanno sempre specificate al momento della pubblicazione.

L'utilizzazione più diffusa e organica dei programmi di controllo automatico sulla base di dati del Registro dovrebbe limitare sempre più la necessità di correzioni sostanziali dopo la chiusura dell'incidenza.

Autopsia in portatori di tumore

La diagnosi autoptica di tumore può essere formulata:

- ◆ a conferma di un precedente dato clinico, che quindi avrà già determinato la data di incidenza;
- ◆ “incidentalmente” rispetto alla richiesta di riscontro diagnostico: la data di incidenza sarà in questo caso quella di morte del soggetto.

Tutti i tumori cosiddetti “incidentalmente” entrano in registrazione e in incidenza. L'informazione relativa alla fonte autoptica deriva dalla modalità “3” o “8” della variabile sul livello diagnostico. Specialmente nella fase dello studio di fattibilità di nuovi Registri, si raccomanda di valutare con attenzione la rilevanza locale dell'attività autoptica, anche ai fini della validazione dei dati.

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Association of Cancer Registries, European Network of Cancer Registries. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third edition). Internal report 2004/02, IARC, Lyon 2004. (www.iacr.com.fr/Mprules_july2004.pdf).
2. United Kingdom Association of Cancer Registries (UKACR). Library of recommendations on coding and classification policy and practice: multiple primaries (Po/98/04 Appendice 4.2, modificata). www.ukacr.org/codinglibrary/libraryrecs.doc.
3. United Kingdom Association of Cancer Registries (UKACR). Library of recommendations on coding and classification policy and practice: transformation of lympho-haematological malignancies (Po/01/02 Appendice 4.2, modificata e integrata). www.ukacr.org/codinglibrary/libraryrecs.doc.
4. Tyczinski JE, Demaret E, Parkin DM. Standards and guidelines for cancer registration in Europe. The ENCR recommendations. IARC Technical publication n. 40, Lyon 2003.
5. Fritz A et al. International Classification of Diseases for Oncology. Third edition. World Health Organization, Geneva 2000 (traduzione italiana a cura di A. Giacomini e S. Ferretti: *Epidemiol Prev* 29(5-6); 2005).
6. United Kingdom Association of Cancer Registries (UKACR). Library of recommendations on coding and classification policy and practice: registrations made on receipt of Death Certificate (DC) notifications (Po/03/03). www.ukacr.org/codinglibrary/libraryrecs.doc.
7. Organizzazione Mondiale della Sanità. Classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati. X revisione. Vol. 2. Ministero della sanità, Roma 2000.
8. United Kingdom Association of Cancer Registries (UKACR). Library of recommendations on coding and classification policy and practice: incidence date (Po/99/03). www.ukacr.org/codinglibrary/libraryrecs.doc.

CAPITOLO 4

Sedi tumorali specifiche

Nel presente capitolo si mettono in luce alcune peculiarità utili alla registrazione di specifiche neoplasie. Fermo restando l'impianto generale delle regole di registrazione e delle relative variabili necessarie (alle quali deve essere sempre possibile uniformarsi), si forniscono indicazioni desunte dalla letteratura internazionale e da esperienze italiane su opportune integrazioni alle informazioni registrabili per una più precisa definizione dei casi in rapporto a esigenze epidemiologiche particolari.

Ogni sede anatomica è corredata da una tabella dei codici morfologici appropriati secondo la classificazione ICD-O 3, desunti dalla serie della Classificazione dei tumori dell'OMS (*Blue books*), con adattamenti alla versione italiana dell'ICD-O 3. Rimandando comunque alle regole d'uso e all'intera gamma di morfologie del manuale ICD-O 3,¹ le tabelle sono fornite allo scopo di facilitare la codificazione offrendo i codici generalmente più appropriati, specie nel caso di morfologie con specificità di sede (es: tumori papillari).

Neoplasie del labbro

Cute e mucosa (vermiglio o bordo libero) del labbro, pur non essendo sempre considerate come tali dalle procedure diagnostiche di routine, sono di fatto sedi anatomiche distinte secondo tutti i sistemi di classificazione in uso presso i Registri (ICD, ICD-O).

Nella pratica si può ricorrere ai seguenti accorgimenti:

- ◆ evitare l'attribuzione alla mucosa labiale (vermiglio) di neoplasie associate agli annessi cutanei, tra le quali la più frequente riguarda il carcinoma basocellulare;
- ◆ in casi dubbi, la conferma di tali carcinomi va subordinata alla presenza di annessi cutanei e riferita pertanto alla cute del labbro.

I codici da utilizzare (ICD-O 3) sono pertanto: C00 per la codifica della mucosa e C44.0 per la cute.

Neoplasie delle vie aereo-digestive superiori (VADS)

Le neoplasie delle vie aereo-digestive superiori (VADS: cavo orale, faringe e laringe) possono presentare difficoltà nell'identificazione della sede primitiva di insorgenza. La molteplicità di sedi anatomiche riconosciute a questo

distretto dalle classificazioni internazionali (ICD, ICD-O) può portare a una sovrastima dei tumori incidenti (ricordando che il medesimo istotipo può essere considerato un tumore multiplo in sedi differenti per la terza cifra topografica); questo giustifica criteri più restrittivi di applicazione delle regole riferite ai tumori multipli. In particolare, occorre valutare con attenzione ciascuna neoplasia e considerare se essa non sia, per esempio, l'estensione da una sede contigua o una ripresa di malattia.

Il faringe, comprendente base della lingua, palato molle e ugola, è diviso in tre regioni (orofaringe, rinofaringe e ipofaringe); lo stesso avviene per la laringe, in base ai rapporti con la glottide. Le neoplasie delle VADS quindi includono:

Cavo orale

- ◆ lingua, corpo e apice
- ◆ pavimento della bocca
- ◆ palato duro
- ◆ vestibolo della bocca

Orofaringe

- ◆ base della lingua (ICD-O 3: C01.9; ICD-9: 141.0)
- ◆ palato molle
- ◆ ugola
- ◆ tonsilla:
 - ◆ fossa tonsillare
 - ◆ pilastro tonsillare
 - ◆ vallecola
- ◆ faccia anteriore dell'epiglottide
- ◆ parete laterale dell'orofaringe
- ◆ parete posteriore dell'orofaringe

Rinofaringe

Ipofaringe

Laringe

- ◆ sovraglottide
- ◆ glottide
- ◆ sottoglottide

Una regola da tenere presente nella codifica delle VADS è comunque quella dei "termini morfologici pseudotopografici" (Regola H) dell'ICD-O 3, che si applica agli adenocarcinomi del cavo orale.

ADENOCARCINOMI DEL CAVO ORALE

Tutti i tipi di adenocarcinoma riscontrati nel cavo orale (Carcinoma adenoid-cistico, Tumore misto maligno, Adenocarcinoma NAS o specificato) sono considerati come originati dalle ghiandole salivari. Se non è esplicitata l'origine da ghiandole salivari maggiori (parotide, sottolinguale e sottomandibolare, sedi dotate di proprio codice topografico specifico), l'origine è da addebitarsi alle Ghiandole salivari minori, i cui codici topografici sono riferiti alla localizzazione (es: il Carcinoma adenoid-cistico del palato duro è in realtà il Carcinoma adenoid-cistico delle ghiandole salivari minori del palato duro, con codice topografico C05.0 e codice morfologico M-8200/3).

Se nessuna sede di origine è specificata in una diagnosi, ma è definita la pertinenza alle ghiandole salivari minori (come Adenocarcinoma delle ghiandole salivari minori) i codificatori dovrebbero usare il codice topografico della cavità orale C06.9 che include le Ghiandole salivari minori, NAS.

Se non sono definiti né la sede di origine né il tipo di ghiandola salivare coinvolta, è invece necessario l'uso del codice topografico C08.9, corrispondente a Ghiandola salivare, NAS.

Nel caso di lesioni che coinvolgano due o più sedi rappresentate da diverse categorie topografiche a tre cifre (nessuna delle quali identificabile come primitiva), si consiglia l'uso dei codici topografici secondo le indicazioni dell'ICD-O 3:

- ◆ C14.8 (Lesioni sconfinanti del labbro, cavità orale e faringe) per le lesioni coinvolgenti labbro e cavità orale, oppure cavità orale e faringe, o ancora lingua e altre parti del cavo orale;

- ◆ C02.8 (Lesione sconfinante della lingua) per le lesioni coinvolgenti base e parte anteriore della lingua;
- ◆ C05.1 (Palato molle, NAS) per le lesioni coinvolgenti palato molle e rinofaringe non attribuibili alla faccia rinofaringea del palato molle;
- ◆ C13.1 (Plica ariepiglottica, NAS) per le lesioni coinvolgenti faringe e laringe a livello di tale plica non attribuibili alla faccia laringea o a quella faringea;
- ◆ C32.1 (Epiglottide, NAS) per le lesioni coinvolgenti faringe e laringe a livello dell'epiglottide non attribuibili alla faccia anteriore o a quella posteriore;
- ◆ C14.1 (Laringofaringe) per le lesioni coinvolgenti faringe e laringe diverse dalle precedenti.

Altrettanto importante, per la frequenza di tumori sincroni o metacroni delle VADS, in quanto associati all'esposizione a fattori di rischio comuni (fumo, alcol), è allineare le procedure di registrazione e inclusione in incidenza in base allo schema riportato in fondo a questa pagina.

Neoplasie delle ghiandole salivari

Per le ghiandole salivari, si ricorda che l'uso dei codici topografici C07 e C08 è ammesso solo quando vi sia una specificazione della ghiandola parotide, sottolinguale o sottomandibolare (Ghiandole salivari maggiori), oppure quando non vi sia una specificazione di localizzazione (Ghiandole salivari, NAS).

Di conseguenza, la comparsa di una delle istologie

REGISTRAZIONE E INCIDENZA DEI TUMORI DELLE VIE AEREO-DIGESTIVE SUPERIORI

Sedi	Tumori registrati	Tumore incidente	
		se metacroni	se sincroni (come primo evento)
C01 base della lingua C02 altre e non specificate parti della lingua	tutti	il primo	il più grave, con codice C02.9
C00 labbro C03 gengiva C04 pavimento della bocca C05 palato C06 altre e non specificate parti della bocca	tutti	il primo	il più grave, con codice C06.9
C09 tonsilla C10 orofaringe C12 seno piriforme C13 ipofaringe C14 altre e mal definite sedi delle labbra, del cavo orale e del faringe	tutti	il primo	il più grave, con codice C14.0

Tabella 1. OMS: classificazioni istologiche dei tumori della testa e del collo²**Classificazione istologica dei tumori del cavo orale e dell'orofaringe**

Tumori epiteliali		Tumori dei tessuti molli	
8051/3	Carcinoma verrucoso, NAS	9140/3	Sarcoma di Kaposi
8052/3	Carcinoma a cellule squamose, papillare		
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS		
8074/3	Carcinoma squamocellulare, a cellule fusate		
8075/3	Carcinoma a cellule squamose, adenoido		
8082/3	Carcinoma linfoepiteliale		
8083/3	Carcinoma a cellule squamose, basaloide		
8560/3	Carcinoma adenosquamoso		
Tumori delle ghiandole salivari minori		Tumori emolinfopoietici	
8147/3	Adenocarcinoma a cellule basali	9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
8200/3	Carcinoma adenoido cistico	9673/3	Linfoma a cellule mantellari
8290/3	Adenocarcinoma ossifilo	9687/3	Linfoma di Burkitt, NAS (vedere anche M-9826/3)
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS	9690/3	Linfoma follicolare, NAS (vedere anche M-9675/3)
8430/3	Carcinoma mucoepidermoide	9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale, NAS
8450/3	Cistoadenocarcinoma papillare, NAS	9714/3	Linfoma anaplastico a grandi cellule, tipo a cellule T e Null
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso	9734/3	Plasmocitoma extramidollare
8500/3	Carcinoma duttale infiltrante, NAS	9751/1	Istiocitosi a cellule di Langherans, NAS
8525/3	Adenocarcinoma polimorfo a basso grado	9758/3	Sarcoma a cellule dendritiche follicolare
8550/3	Carcinoma a cellule acinose	9930/3	Sarcoma mieloide (vedere anche M-9861/3)
8562/3	Carcinoma epiteliale-mioepiteliale		
8982/3	Mioepitelioma maligno		
8941/3	Carcinoma in adenoma pleomorfo	Melanoma maligno delle mucose	
		8720/3	Melanoma maligno, NAS

Classificazione istologica dei tumori odontogeni

Tumori maligni			
Carcinomi odontogeni		Sarcomi odontogeni	
9270/3	Tumore odontogeno maligno	9290/3	Odontosarcoma ameloblastico
9302/3	Carcinoma odontogeno a cellule ombra	9330/3	Fibrosarcoma ameloblastico
9310/3	Ameloblastoma maligno		
9341/3	Carcinoma odontogeno a cellule chiare		

Classificazione istologica dei tumori del rinofaringe

Tumori epiteliali maligni		Tumori emolinfopoietici	
8071/3	Carcinoma a cellule squamose, cheratinizzante, NAS	9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
8072/3	Carcinoma squamocellulare a grandi cellule, non cheratinizzante	9719/3	Linfoma nasale e tipo nasale a cellule NK/T
8083/3	Carcinoma a cellule squamose, basaloide	9734/3	Plasmocitoma extramidollare
8260/3	Adenocarcinoma papillare, NAS	9758/3	Sarcoma a cellule dendritiche follicolare
Altri tumori epiteliali		Tumori dell'osso e della cartilagine	
9350/1	Craniofaringioma	9370/3	Cordoma, NAS

elencate nella **tabella 2**, a pagina 64, in luogo esplicitato del cavo orale diverso dalla localizzazione delle ghiandole salivari maggiori (es: palato duro), compor-

ta l'attribuzione del codice topografico specifico (C05.0), essendo sottinteso che si tratta di tumore di una Ghiandola salivare minore.

Tabella 2. OMS: classificazioni istologiche dei tumori della testa e del collo,² laringe e trachea

Classificazione istologica dei tumori delle ghiandole salivari

Tumori epiteliali

8012/3	Carcinoma a grandi cellule, NAS
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8082/3	Carcinoma linfoepiteliale
8140/3	Adenocarcinoma, NAS
8147/3	Adenocarcinoma a cellule basali
8200/3	Carcinoma adenoide cistico
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8410/3	Adenocarcinoma sebaceo
8430/3	Carcinoma mucoepidermoide
8440/3	Cistoadenocarcinoma, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8550/3	Carcinoma a cellule acinose

8525/3	Adenocarcinoma polimorfo a basso grado
8562/3	Carcinoma epiteliale-mioepiteliale
8290/3	Adenocarcinoma ossifilo
8500/3	Carcinoma duttale infiltrante, NAS
8941/3	Carcinoma in adenoma pleomorfo
8974/1	Sialoblastoma
8980/3	Carcinosarcoma, NAS
8982/3	Mioepitelioma maligno

Tumori emolinfopoietici

9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale, NAS

Classificazione istologica dei tumori dell'ipofaringe, laringe e trachea

Tumori epiteliali

8031/3	Carcinoma a cellule giganti
8051/3	Carcinoma verrucoso, NAS
8052/3	Carcinoma a cellule squamose, papillare
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8074/3	Carcinoma squamocellulare, a cellule fusate
8075/3	Carcinoma a cellule squamose, adenoide
8082/3	Carcinoma linfoepiteliale
8083/3	Carcinoma a cellule squamose, basaloide
8200/3	Carcinoma adenoide cistico
8430/3	Carcinoma mucoepidermoide
8560/3	Carcinoma adenosquamoso

Tumori neuroendocrini

8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8045/3	Carcinoma combinato a piccole cellule
8240/3	Tumore carcinoide, NAS
8249/3	Tumore carcinoide atipico

Tumori dei tessuti molli

8810/3	Fibrosarcoma, NAS
8825/1	Tumore miofibroblastico, NAS
8830/3	Istiocitoma fibroso maligno
8850/3	Liposarcoma, NAS
8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8900/3	Rabdomiosarcoma, NAS
9040/3	Sarcoma sinoviale, NAS
9120/3	Emangiosarcoma
9140/3	Sarcoma di Kaposi

Tumori dell'osso e della cartilagine

9180/3	Osteosarcoma, NAS
9220/3	Condrosarcoma, NAS
9250/1	Tumore a cellule giganti dell'osso, NAS

Melanoma maligno delle mucose

8720/3	Melanoma maligno, NAS
--------	-----------------------

Neoplasie dell'apparato gastroenterico

Esofago

La principale difficoltà riguarda le localizzazioni in corrispondenza della giunzione gastroesofagea. In pratica, una lesione che coinvolge il tratto terminale dell'esofago e il cardias con carattere di continuità va codificata solo come C16.0. In fase di registrazione questa situazione si verifica:

- ◆ quando una biopsia esofagea nel tratto terminale è positiva e al successivo pezzo operatorio si rileva l'unicità della lesione;
- ◆ quando vi siano biopsie positive sia nel tratto terminale esofageo sia nella porzione cardiaca dello stomaco;

- ◆ quando una radiografia rilevi una stenosi in corrispondenza del tratto terminale dell'esofago, e una TC o una ECT endocavitaria dimostrino una lesione che coinvolge il cardias.

Stomaco

I tumori della giunzione gastroesofagea (cardias) debbono essere codificati con topografia C16.0 (ICD-O 3), mentre ai tumori a sede pilorica (sul versante gastrico) va assegnato il corrispondente codice topografico C16.4. I tumori cosiddetti "sconfinanti" (senza possibilità di risalire alla sede primitiva) tra stomaco e duodeno debbono ricevere il codice C26.8 (tumori sconfinanti dell'apparato digestivo).

Tabelle 3. OMS: classificazioni istologiche dei tumori dell'apparato digerente³**Classificazione istologica dei tumori dell'esofago**

Tumori epiteliali		Tumori non epiteliali	
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS	8720/3	Melanoma maligno, NAS
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS	8936/1	Tumore stromale gastrointestinale, NAS
8051/3	Carcinoma verrucoso, NAS	8936/3	Sarcoma stromale gastrointestinale
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS	8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8074/3	Carcinoma squamocellulare, a cellule fusate	8900/3	Rabdomiosarcoma, NAS
8083/3	Carcinoma a cellule squamose, basaloide	9140/3	Sarcoma di Kaposi
8140/3	Adenocarcinoma, NAS		
8200/3	Carcinoma adenoide cistico		
8240/3	Tumore carcinoide, NAS		
8430/3	Carcinoma mucoepidermoide		
8560/3	Carcinoma adenosquamoso		

Classificazione istologica dei tumori dello stomaco

Tumori epiteliali		Tumori non epiteliali	
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS	8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS	8936/1	Tumore stromale gastrointestinale, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS	8936/3	Sarcoma stromale gastrointestinale
8140/3	Adenocarcinoma, NAS	9140/3	Sarcoma di Kaposi
8144/3	Adenocarcinoma, tipo intestinale	9673/3	Linfoma a cellule mantellari
8145/3	Carcinoma, tipo diffuso	9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
8240/3	Tumore carcinoide, NAS	9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale, NAS; Linfoma MALT
8211/3	Adenocarcinoma tubulare		
8260/3	Adenocarcinoma papillare, NAS		
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso		
8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone		
8560/3	Carcinoma adenosquamoso		

Classificazione istologica dei tumori dell'intestino tenue

Tumori epiteliali		Tumori non epiteliali	
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS	8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS	8936/1	Tumore stromale gastrointestinale, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS	9120/3	Emangiosarcoma
8140/3	Adenocarcinoma, NAS	9140/3	Sarcoma di Kaposi
8153/1	Gastrinoma, NAS		
8156/1	Somatostatina, NAS		
8240/3	Tumore carcinoide, NAS		
8241/3	Carcinoide a cellule enterocromaffini		
8244/3	Carcinoide composito		
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso		
8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone		
8510/3	Carcinoma midollare, NAS		
8560/3	Carcinoma adenosquamoso		
			Linfomi maligni
		9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
		9673/3	Linfoma a cellule mantellari
		9687/3	Linfoma di Burkitt, NAS (vedere anche M-9826/3)
		9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale, NAS - Linfoma MALT
		9702/3	Linfoma a cellule T mature, NAS
		9717/3	Linfoma intestinale a cellule T
		9764/3	Malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue

I linfomi che insorgono nello stomaco (primitivi) e tutti i linfomi extranodali debbono ricevere in ICD-O 3 la codifica topografica dell'organo di insorgenza (nel caso dello stomaco, C16.x). Si ricorda invece come nelle classificazioni ICD (IX e X edizione) ai linfomi compete un codice spe-

cifico (ICD-9 200-202; ICD-10 C81-85,96) indipendentemente dalla sede (nodale o extranodale) di origine.

Di particolare interesse epidemiologico appare la distinzione tra forme di cancro gastrico early (carcinoma con invasione che non supera la sottomucosa, anche in pre-

senza di metastasi linfonodali) e quelle non early (tumore che invade, anche focalmente, la tonaca muscolare). La definizione early esclude automaticamente la possibilità sia di un tumore *in situ* sia di un'infiltrazione della muscolare propria; si suggerisce perciò, anche in assenza di altre indicazioni, di utilizzare il valore di stadiazione "pT1" solo per le forme early per differenziarle dalle forme pT2+ o "missing"; la stadiazione T "condensed" in questo caso non è utilizzabile.

Può infine essere di aiuto ricordare il tumore di Krukenberg, un carcinoma di solito localizzato all'ovaio (generalmente bilaterale) con caratteristiche istologiche di Cellule ad anello con castone o di Carcinoma gelatinoso (M-8490/3). La sua primitività ovarica è ammessa come assoluta eccezione, mentre nella quasi totalità dei casi esso rappresenta una metastasi a partenza dallo stomaco (occasionalmente da altre parti dell'intestino), a cui quindi è da ricondurre per la registrazione.

La codifica topografica corretta è quindi C16.x, se è documentata una lesione gastrica anche senza diretta conferma istologica di tale lesione primitiva (istologia su metastasi); la stessa metodologia si applica per altre localizzazioni dell'apparato gastroenterico. Il codice C56 (relativo all'ovaio) è ammesso solo se oltre all'istologia è documentata la primitività ovarica. In assenza di specificazioni si dovrà utilizzare comunque il codice C26.9, relativo all'apparato gastroenterico.

Intestino tenue

Nel caso di linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin sono da registrare solo i casi in cui:

- ◆ la malattia è inizialmente localizzata solo all'intestino tenue, con eventuale interessamento limitato ai linfonodi drenanti il tenue; è ammessa la diffusione successiva ad altre sedi, linfonodali e non;
- ◆ la malattia è nosologicamente definita come sede (es: malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue).

Non sono pertanto inclusi nella registrazione i casi di linfoma generalizzato (o linfonodale) con localizzazione intestinale sincrona o metacrona.

Colon-retto

Il colon-retto rappresenta una delle sedi di maggiore incidenza di neoplasie maligne nei due sessi. La criticità di questa sede è rappresentata principalmente da:

- ◆ estensione anatomica, che può condizionare la comparsa di più neoplasie non assimilabili a tumori multipli secondo le regole internazionali, ma di cui è necessario tenere traccia per le importanti ricadute sia sulla valutazione del rischio individuale (familiarità) e sociale (gruppi a rischio), sia per l'impatto sulla terapia;
- ◆ avvio dei programmi di screening, con conseguente richiesta di una maggiore sensibilità nelle forme incidenti, eventualmente riguardanti anche le lesioni pre-

maligne (adenomi), e di una maggiore precisione nella caratterizzazione delle lesioni (grading, stadiazione, fattori prognostici).

In considerazione di ciò i Registri possono considerare ulteriori parametri di registrazione del caso incidente, tenendo presente che ogni ulteriore criterio o variabile da inserire nell'archivio del Registro deve essere integrativo di quanto stabilito dalle regole internazionali. In pratica, deve essere sempre possibile distinguere i casi rispondenti a detti criteri da tutti i possibili approfondimenti a più alta risoluzione. I Registri specializzati possono adottare regole di registrazione diverse da quelle previste dal presente manuale, in relazione alle esperienze maturate e alla continuità temporale dell'attività svolta. In sintesi, integrazioni e approfondimenti possono riguardare diversi aspetti.

Data della diagnosi clinica

A fianco della data di diagnosi ufficiale del caso (in base alle regole generali) si può considerare, al fine di una migliore valutazione dei tempi del percorso clinico, quella del giorno in cui viene eseguito l'accertamento endoscopico. In mancanza di questo, si prenderà la data dell'accertamento che per primo pone il fondato sospetto clinico della presenza di un tumore maligno del colon-retto. Nella maggior parte dei casi, pertanto, la data della diagnosi coincide con quella dell'endoscopia (o dell'esame radiologico, quando manchi l'endoscopia). In una parte minore dei casi la data potrà essere quella dell'intervento chirurgico (tumori scoperti occasionalmente, o durante interventi in urgenza, come per blocco intestinale), quella dell'esame istologico (tumori maligni documentati su mucosa apparentemente normale o su lesioni che l'endoscopista non aveva considerato neoplastiche) o quella dell'ecografia (metastasi epatiche da cancro del colon).

Definizione di carcinoma infiltrante

Debbono essere registrati **tutti** i casi di tumore maligno coloretale infiltrante, anche se entra in incidenza solo il primo riscontrato rispettivamente per la sede C18, per la sede C19-20 o per la sede C21. L'infiltrazione è definita dal superamento della *muscularis mucosae*. Se le atipie citologiche osservate si limitano alla mucosa ma senza sconfinamento oltre la *muscularis mucosae*, il caso non viene registrato come infiltrante. Pertanto, diagnosi istologiche del tipo Carcinoma *in situ*, Cancro intraghiandolare, Foci di cellule neoplastiche e altre simili non saranno considerate infiltranti se non vi sarà una chiara indicazione del patologo sull'infiltrazione della *muscularis mucosae*.

Definizione degli istotipi

A compendio delle indicazioni dell'OMS, con relative codifiche, riportate al termine del paragrafo, si aggiungono le seguenti osservazioni:

M 8000/3	Tumore maligno (comprende l'istotipo non noto e l'indicazione "cellule neoplastiche")
M 8010/3	Carcinoma, NAS
M 8480/3	Adenocarcinoma mucinoso (componente mucoide ≥50%)
M 8481/3	Adenocarcinoma con produzione di mucina (componente mucoide <50%)
M 8254/3	Adenocarcinoma
M 8210/3	Carcinoma in adenoma (tubulare/tubulo-villoso/villoso)

Linfomi (Hodgkin e non-Hodgkin)

Sono da registrare solo quei casi in cui la malattia è localizzata al colon-retto. Non sono pertanto inclusi nella registrazione i casi di linfoma generalizzato (o linfonodale) con localizzazione intestinale.

Stadiazione dei carcinomi coloretali

Per la stadiazione dei carcinomi coloretali deve essere usato il sistema TNM (Tumor, Node, Metastasis), che per il colon-retto appare sovrapponibile alla Classificazione di Dukes (rivista) in quattro categorie, secondo la tavola sinottica riportata in fondo a questa pagina. Un ulteriore criterio di stadiazione talora riscontrabile dai Registri è la classificazione di Astler-Coller che segue i seguenti criteri:

Stadio A	lesione limitata alla mucosa
Stadio B1	la lesione coinvolge la tonaca muscolare
Stadio B2	la lesione supera la tonaca muscolare
Stadio C1	stadio B1 con presenza di metastasi ai linfonodi loco-regionali
Stadio C2	stadio B2 con presenza di metastasi ai linfonodi loco-regionali

Come è evidente, gli stadi secondo Astler-Coller **non** sono sovrapponibili alla classificazione di Dukes e non vanno

quindi confusi con quest'ultima. La stadiazione TNM appare perciò il riferimento normativo ottimale per garantire il massimo livello di sensibilità nella stadiazione.

Casi particolari

- ◆ l'eventuale presenza di cellule tumorali nel liquido di lavaggio peritoneale al momento dell'intervento non viene considerata ai fini della stadiazione;
- ◆ i tumori della regione anorettale con metastasi linfonodali inguinali vanno considerati stadio III (N1-2, C);
- ◆ Nx: sono da considerare tali quei carcinomi coloretali nei quali non si riscontrano linfonodi mesenterici o lombo-aortici nel pezzo operatorio;
- ◆ NS: sono da considerare tali tutti i tumori nei quali non si riesce a ottenere una sufficiente documentazione clinica o istopatologica per un'accurata stadiazione (es: solo biopsia endoscopica);
- ◆ le polipectomie endoscopiche e transanali, non seguite da intervento chirurgico o da recidiva locale entro sei mesi, sono da considerare neoplasie stadio I-A;
- ◆ i tumori del retto trattati con radioterapia preoperatoria sono stadiati a parte, secondo le recenti regole della yTNM; in mancanza di tali dati (principalmente l'ecografia transrettale), la non evidenza di cellule neoplastiche nel pezzo operatorio sarà interpretata come NS.

Sede della neoplasia

La sede della neoplasia viene stabilita principalmente in base al quadro endoscopico e/o radiologico. Quando questi siano equivoci, si terrà conto del referto anatomicopatologico (macroscopico) e degli altri accertamenti disponibili; inoltre è necessario evitare, nel caso di

STADIAZIONE TNM E DUKES DEI TUMORI COLORETTALI			
STADIO	TNM	DUKES	DESCRIZIONE
I	T ₁ N ₀ M ₀	A	tumore limitato alla sottomucosa
	T ₂ N ₀ M ₀	A	tumore che infila la tonaca muscolare, non superandola
II	T ₃ N ₀ M ₀	B	tumore esteso oltre la tonaca muscolare, nel grasso perirettale o pericolic; i tumori estesi fino alla sierosa sono da considerare T3, purché questa non sia superata
	T ₄ N ₀ M ₀	B	tumore infiltrante la sierosa (peritoneo viscerale) o infiltrante strutture contigue (utero, vagina, vescica, prostata, peritoneo parietale)
III	T ₁₋₄ N ₁ M ₀	C	presenza di metastasi nei linfonodi mesenterici o lombo-aortici fino a 3 linfonodi colpiti, indipendentemente dal grado di infiltrazione del tumore primario; in caso di micrometastasi (immunoistochimiche o con tecniche molecolari) verrà chiesto il parere del patologo; sono similmente da considerare metastatici i linfonodi che presentano mucina ma non elementi cellulari
	T ₁₋₄ N ₂ M ₀	C	presenza di metastasi nei linfonodi mesenterici o lombo-aortici in più di 3 linfonodi colpiti, indipendentemente dal grado di infiltrazione del tumore primitivo
IV	T ₁₋₄ N ₀₋₂ M ₁	D	presenza di metastasi ematogene (fegato, polmone o altri organi non contigui al colon-retto), indipendentemente dal grado di infiltrazione locale del tumore primario e dall'interessamento dei linfonodi mesenterici e lombo-aortici; presenza di interessamento peritoneale (carcinosi peritoneale); interessamento di linfonodi al di fuori di quelli mesenterici e lombo-aortici; metastasi omentali

neoplasie che si estendono a più di una sottosedede del colon, l'attribuzione del codice C18.8 in quanto troppo generico. Esse devono essere attribuite a una sola sede, di norma la più distale (es: una neoplasia descritta come del cieco-ascendente sarà considerata come carcinoma del colon ascendente). Rimangono invece validi i codici C19.9 (giunzione retto-sigmoidea) e C21.8 (giunzione ano-rettale).

Nel caso di **più localizzazioni sincrone** alla giunzione retto-sigmoidea e al retto si utilizzerà il codice C20.9. Nel colon potranno essere registrate tutte le localizzazioni, che andranno stadiate come un unico tumore. Le sedi considerate per l'incidenza sono le seguenti:

Colon (C18)		Retto (C19-21)	
Cieco	C18.0	Giunto retto-sigma	C19.9
Appendice	C18.1	Retto (ampolla)	C20.9
Ascendente	C18.2	Ano	C21.0
Flessura epatica	C18.3	Canale anale	C21.1
Traverso	C18.4	Zona cloacogenica	C21.2
Flessura splenica	C18.5	Giunzione anorettale	C21.8
Discendente	C18.6	<i>Sedi multiple sincrone del retto</i>	
Sigma	C18.7	<i>e del giunto retto-sigmoideo</i>	C20.9
<i>Sede sconfinante</i>	<i>la più distale</i>		
<i>Sedi multiple sincrone</i>	<i>lesione a stadio più avanzato</i>		
Colon NAS	C18.9		

Tumori multipli coloretali

Per "tumori multipli" si intende la presenza di due o più tumori del colon-retto diagnosticati contemporaneamente (sincroni) o in tempi successivi (metacroni).

Vista la complessità dell'argomento, la lunghezza del colon-retto, la necessità di una maggiore sensibilità di registrazione rispetto alle regole tradizionali, si suggerisce quanto segue:

- ◆ tumori sincroni: sono considerati sincroni due tumori diagnosticati contemporaneamente, o a una distanza massima di sei mesi, in due diversi segmenti del colon-retto; o anche in uno stesso segmento (es: colon traverso) quando vi sia evidenza strumentale e clinico-morfologica che si tratti di due neoformazioni diverse; i tumori sincroni vanno registrati e stadiati come un unico tumore, annotando le diverse sottosedie interessate; ai fini dell'inclusione in incidenza si osserveranno i criteri precedentemente indicati;
- ◆ tumori metacroni: sono considerati tali due tumori che si sviluppano in due diversi segmenti del colon-retto (molto più raramente in uno stesso segmento) a distanza di almeno sei mesi; ogni tumore metacrono va registrato e stadiato indipendentemente dall'altro, ferme restando le regole generali per l'inclusione in incidenza e per le stime di sopravvivenza;

- ◆ recidive locali: le recidive locali, cioè i tumori insorti nei tessuti circostanti al tumore primitivo precedentemente asportato, così come i tumori insorti entro 5 anni sulla linea di sutura di precedenti interventi per neoplasie del colon-retto, non saranno oggetto di registrazione in quanto non sono considerati tumori metacroni; oltre i 5 anni questi ultimi potranno essere considerati nuovi tumori e registrati, ferme restando le regole IARC per l'inclusione in incidenza;
- ◆ casi di complessa o dubbia interpretazione: dopo un attento esame critico, sono sottoposti alle regole generali (es: NSE); due tumori coloretali, uno di origine epiteliale e l'altro non epiteliale, sono sempre da considerare tumori multipli, a prescindere dalla localizzazione, dal criterio temporale e dall'aspetto macroscopico.

Registrazione di polipi e adenomi

A compendio dell'attività di registrazione delle lesioni maligne, in particolare nel corso di programmi di screening, può essere utile una valutazione di impatto dell'incidenza dei polipi e degli adenomi. Sono da rilevare in questo caso tutte le lesioni, avendo cura di riportare, attraverso opportuna codifica, la presenza di displasia moderata o grave, indicata nel referto istopatologico.

Per le lesioni non contemplate dalla codifica ICD-O 3, qualora ne sia ritenuta opportuna la registrazione per particolari esigenze locali, si potrà fare riferimento alla corrispondente versione della Systematized Nomenclature of Medicine (Snomed) per le relative morfologie:⁴

M-7680/0	Polipo NAS
M-7681/0	Polipo fibroepiteliale
M-7563/0	Polipo amartomatoso
M-7204/0	Polipo iperplastico
M-7682/0	(pseudo) Polipo infiammatorio
M-7564/0	Polipo giovanile
M-7690/0	Poliposi

La **tabella 4** (pag. 69) incorpora quindi tutte le lesioni neoplastiche, indipendentemente dalla loro malignità.

Fegato, vie biliari e pancreas

Si tratta di neoplasie con bassa sopravvivenza, spesso reperite sulla base della sola diagnosi per immagini, senza conferme istologiche.

Talora l'iter degli ammalati comporta una diagnosi ambulatoriale e un profilo assistenziale senza ospedalizzazione, con ricorso alle cure palliative domiciliari o all'hospice.

Nel caso del fegato, occorre inoltre porre attenzione a possibili falsi positivi o falsi negativi che si hanno:

- ◆ per errate classificazioni tra carcinomi primitivi multifocali e metastasi (necessità di verificare la storia clinica precedente);

- ◆ per errate classificazioni tra tumori primitivi maligni e tumori benigni o lesioni di altra natura (es: cirrosi macronodulare).

In questa categoria dovrebbero quindi reperirsi diversi casi NSE o DCI. E' quindi raccomandabile l'accesso a fonti informative di diagnosi per immagini, di laboratorio

(marker) e di cure palliative, così come dovrebbe essere considerato con attenzione l'accesso a procedure terapeutiche particolari (es: chemioembolizzazione o posizionamento di stent) in fase di selezione delle SDO.

Per le neoplasie del pancreas endocrino si rimanda al paragrafo dedicato alle Ghiandole endocrine.

Tabella 4. OMS: classificazioni istologiche dei tumori dell'apparato digerente³

Classificazione istologica dei tumori dell'appendice

Tumori epiteliali

8140/0	Adenoma, NAS
8211/0	Adenoma tubulare, NAS
8261/0	Adenoma villosa, NAS
8263/0	Adenoma tubulovilloso, NAS
8213/0	Adenoma serrato
8140/3	Adenocarcinoma, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8240/1	Tumore carcinoide dell'appendice, NAS
8241/3	Carcinoide a cellule enterocromaffini

8245/1	Carcinoide tubulare
8243/3	Carcinoide a cellule calciformi
8244/3	Carcinoide composito

Tumori non epiteliali

9570/0	Neuroma, NAS
8850/0	Lipoma, NAS
8890/0	Leiomioma, NAS
8936/1	Tumore stromale gastrointestinale, NAS
8890/3	Leiomiocarcinoma, NAS
9140/3	Sarcoma di Kaposi

Classificazione istologica dei tumori del colon-retto

Tumori epiteliali

8140/0	Adenoma, NAS
8211/0	Adenoma tubulare, NAS
8261/0	Adenoma villosa, NAS
8263/0	Adenoma tubulovilloso, NAS
8213/0	Adenoma serrato
8140/3	Adenocarcinoma, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8560/3	Carcinoma adenosquamoso
8510/3	Carcinoma midollare, NAS
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8240/3	Tumore carcinoide, NAS (escluso dell'appendice M-8240/1)
8241/3	Carcinoide a cellule enterocromaffini
8244/3	Carcinoide composito

Tumori non epiteliali

8850/0	Lipoma, NAS
8890/0	Leiomioma, NAS
8936/1	Tumore stromale gastrointestinale, NAS
8890/3	Leiomiocarcinoma, NAS
9120/3	Emangiosarcoma
9140/3	Sarcoma di Kaposi
8720/3	Melanoma maligno, NAS
9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale, NAS
9673/3	Linfoma a cellule mantellari
9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
9687/3	Linfoma di Burkitt, NAS (vedere anche M-9826/3)

Classificazione istologica dei tumori del canale anale

Tumori epiteliali

8542/3	Malattia di Paget extramammaria
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8140/3	Adenocarcinoma, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8240/3	Tumore carcinoide, NAS

Melanoma maligno

8720/3	Melanoma maligno, NAS
--------	-----------------------

Tabella 5. OMS: classificazioni istologiche dei tumori dell'apparato digerente³

Classificazione istologica dei tumori del fegato e delle vie biliari intraepatiche

Tumori epiteliali

8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8160/3	Colangiocarcinoma (C22.1, C24.0)
8161/3	Cistoadenocarcinoma dei dotti biliari (C22.1, C24.0)
8170/3	Carcinoma epatocellulare, NAS (C22.0)
8180/3	Carcinoma epatocellulare combinato con colangiocarcinoma
8970/3	Epatoblastoma (C22.0)

9133/1	Emangioendotelioma epitelioide, NAS
9120/3	Emangiosarcoma

Tumori miscelanei

Tumori non epiteliali

8900/3	Rabdomiosarcoma, NAS
8991/3	Sarcoma embrionale

8963/3	Tumore rabdoide maligno
8980/3	Carcinosarcoma, NAS
9071/3	Tumore del sacco vitellino
9080/1	Teratoma, NAS
9140/3	Sarcoma di Kaposi

Classificazione istologica dei tumori della colecisti e delle vie biliari extraepatiche

Tumori epiteliali

8013/3	Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8140/3	Adenocarcinoma, NAS
8144/3	Adenocarcinoma, tipo intestinale
8161/3	Cistoadenocarcinoma dei dotti biliari
8240/3	Tumore carcinoide, NAS
8243/3	Carcinoide a cellule calciformi
8245/1	Carcinoide tubulare
8244/3	Carcinoide composito

8260/3	Adenocarcinoma papillare, NAS
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone
8560/3	Carcinoma adenosquamoso

Tumori non epiteliali

8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8900/3	Rabdomiosarcoma, NAS
9140/3	Sarcoma di Kaposi

Classificazione istologica dei tumori del pancreas esocrino

Tumori epiteliali

8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8035/3	Carcinoma con cellule giganti osteoclastosimili
8154/3	Adenocarcinoma misto a cellule insulari ed esocrine
8441/3	Cistoadenocarcinoma sieroso, NAS
8452/1	Tumore solido pseudopapillare
8452/3	Carcinoma solido pseudopapillare
8453/1	Tumore intraduttale papillare mucinoso con displasia moderata
8453/2	Carcinoma intraduttale papillare mucinoso, non invasivo
8453/3	Carcinoma intraduttale papillare mucinoso, invasivo

8470/2	Cistoadenocarcinoma mucinoso non invasivo
8470/3	Cistoadenocarcinoma mucinoso, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone
8500/3	Carcinoma duttale infiltrante, NAS
8550/3	Carcinoma a cellule acinose
8551/3	Cistoadenocarcinoma a cellule acinose
8560/3	Carcinoma adenosquamoso
8971/3	Pancreatoblastoma

Neoplasie del polmone

Le neoplasie polmonari sono in molti casi diagnosticate attraverso la sola diagnosi per immagini, senza ulteriori conferme istologiche in considerazione dello stato del paziente e dell'aggressività del tumore. Talora l'iter degli ammalati può comportare un profilo assistenziale affidato principalmente alle cure palliative domiciliari o all'hospice.

Occorre inoltre porre attenzione a possibili falsi positivi

o falsi negativi che si hanno per classificazioni errate tra tumori primitivi e metastasi polmonari (necessità di verificare la storia clinica precedente). Tuttavia occorre considerare sempre attendibile una conclusione diagnostica di neoplasia polmonare primitiva, anche in presenza di precedenti neoplasie.

In questa categoria dovrebbero quindi reperirsi diversi casi NSE o DCI. E' quindi raccomandabile l'accesso a fonti informative di diagnosi per immagini.

Si sottolinea che, con l'introduzione dell'ICD-10 nella

Tabella 6. OMS: classificazioni istologiche dei tumori di polmone, pleura, timo e cuore⁶**Classificazione istologica dei tumori del polmone****Tumori epiteliali**

8012/3	Carcinoma a grandi cellule, NAS
8013/3	Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
8014/3	Carcinoma a grandi cellule con fenotipo rabdoide
8022/3	Carcinoma pleomorfo
8031/3	Carcinoma a cellule giganti
8032/3	Carcinoma a cellule fusate, NAS
8033/3	Carcinoma pseudosarcomatoso
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8045/3	Carcinoma combinato a piccole cellule
8052/3	Carcinoma a cellule squamose, papillare
8070/2	Carcinoma a cellule squamose in situ, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8073/3	Carcinoma squamocellulare a piccole cellule, non cheratizzante
8082/3	Carcinoma linfoepiteliale
8083/3	Carcinoma a cellule squamose, basaloide
8084/3	Carcinoma a cellule squamose, tipo a cellule chiare
8123/3	Carcinoma basaloide
8140/3	Adenocarcinoma, NAS
8200/3	Carcinoma adenoide cistico
8230/3	Carcinoma solido, NAS
8240/3	Tumore carcinoide, NAS
8249/3	Tumore carcinoide atipico
8250/3	Adenocarcinoma bronchiolo-alveolare, NAS
8252/3	Carcinoma bronchiolo-alveolare non mucinoso
8253/3	Carcinoma bronchiolo-alveolare mucinoso
8254/3	Carcinoma bronchiolo-alveolare, misto mucinoso e non mucinoso
8255/3	Adenocarcinoma con sottotipi misti
8260/3	Adenocarcinoma papillare, NAS
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8333/3	Adenocarcinoma fetale
8430/3	Carcinoma mucoepidermoide
8470/3	Cistoadenocarcinoma mucinoso, NAS

8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone
8550/3	Carcinoma a cellule acinose
8560/3	Carcinoma adenosquamoso
8562/3	Carcinoma epiteliale-mioepiteliale
8972/3	Blastoma polmonare
8980/3	Carcinosarcoma, NAS

Tumori mesenchimali

8800/3	Sarcoma, NAS
8825/1	Tumore miofibroblastico, NAS
8827/1	Tumore miofibroblastico, peribronchiale
8973/3	Blastoma pleuropolmonare
9040/3	Sarcoma sinoviale, NAS
9041/3	Sarcoma sinoviale a cellule fusate
9043/3	Sarcoma sinoviale, bifasico
9120/3	Emangiosarcoma
9133/1	Emangioendotelioma epitelioide, NAS
9174/1	Linfangiomiomatosi

Tumori linfoproliferativi

9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale – Linfoma BALT
9751/1	Istiocitosi a cellule di Langherans
9766/1	Lesione angiocentrica immunoproliferativa

Tumori miscelanei

8580/1	Timoma
8720/3	Melanoma maligno, NAS

Classificazione istologica dei tumori della pleura**Tumori mesoteliali**

9050/3	Mesotelioma maligno
9051/3	Mesotelioma fibroso maligno
9052/1	Mesotelioma papillare ben differenziato, NAS (non presente in ICD-O 3)
9052/3	Mesotelioma epitelioide maligno
9053/3	Mesotelioma bifasico maligno

Tumori mesenchimali

8806/3	Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde
9040/3	Sarcoma sinoviale, NAS
9041/3	Sarcoma sinoviale a cellule fusate
9043/3	Sarcoma sinoviale, bifasico
9120/3	Emangiosarcoma
9133/1	Emangioendotelioma epitelioide, NAS

Tumori linfoproliferativi

9678/3	Linfoma delle cavità sierose (a diffusione primitiva, "primary effusion lymphoma")
--------	--

registrazione della mortalità, in caso di neoplasie contestuali le regole Istat impongono di considerare un tumore polmonare:⁵

- ◆ comunque primitivo se è definito come “cancro bronchiale” o “broncogeno”;
- ◆ primitivo se il polmone è menzionato diversamente (anche come metastatico) e sono esplicitate le seguenti sedi:
 - ◆ cuore
 - ◆ diaframma
 - ◆ encefalo
 - ◆ fegato
 - ◆ linfonodi
 - ◆ mediastino
 - ◆ meningi
 - ◆ midollo spinale
 - ◆ ossa
 - ◆ peritoneo
 - ◆ pleura
 - ◆ polmone
 - ◆ retroperitoneo
 - ◆ sedi maldefinite classificabili come C76;
- ◆ secondario se il polmone è menzionato diversamente e sono esplicitate sedi non presenti nel precedente elenco (es: mammella, prostata, colon ecc.).

Mesotelioma

E' una neoplasia abbastanza rara (0,4% dell'incidenza nei maschi e 0,2% nelle femmine⁷), caratterizzata da alta letalità e associata all'esposizione all'amianto.

Per questo motivo il DL n. 277/91 ha previsto presso l'ISPESL l'istituzione di un Registro nazionale mesoteliomi (ReNaM). Esso segue regole di registrazione relativamente diverse dai Registri tumori generali, sia per quanto riguarda il reclutamento dei casi presso le singole fonti informative, sia per la registrazione del livello diagnostico e della storia professionale e di esposizione ad asbesto. I casi di mesotelioma maligno individuati dai Registri di popolazione debbono essere perciò confrontati con la casistica disponibile presso i Centri operativi regionali del ReNaM, secondo accordi operativi da concordare territorialmente.

In ogni caso, anche per aderenza al comportamento da seguirsi per altre sedi e nel rispetto delle regole IARC, la registrazione come mesotelioma maligno può essere posta solo in presenza di istologia positiva, almeno compatibile con mesotelioma; mentre in presenza di citologia maligna non dirimente o di sola diagnosi per immagini è preferibile l'uso dei codici M-8001 o M-8000, con comportamento /1 o /3 a seconda dei casi.

Nei report di incidenza, quindi, tra i mesoteliomi vanno ricompresi solo tutti i tumori registrati come tali e attribuiti alle sedi pleura, peritoneo, pericardio o tunica vagi-

nale del testicolo; si ricorda che, trattandosi di una malattia sistemica, un secondo caso di mesotelioma nello stesso soggetto non deve essere considerato in ogni caso multiplo e non rientra quindi tra i casi incidenti.

Sarcomi

In questa categoria morfologica sono comprese molte neoplasie che originano dal tessuto muscolare, osteocartilagineo, vascolare, adiposo e fibroso. Questi tessuti (connettivali) sono peraltro sempre presenti all'interno di organi definiti (intestino, fegato, polmone ecc.); in questi casi (quando cioè la sede topografica è presente con un codice specifico ICD-O) il codice topografico di riferimento è sempre quello specifico di sede.

Quando il tumore non insorge in un organo o in una sede specifica devono essere utilizzati i codici topografici relativi alle parti molli (C49.x), che raccolgono anche morfologie relative ai tumori dei vasi sanguigni e linfatici; quelle relative al sistema nervoso periferico e autonomo rientrano invece nel codice topografico C47.x, mentre quelle di osso e cartilagine sono proprie del codice topografico C41.x, che raccoglie anche i tumori dentari (sia carcinomi, sia sarcomi) citati nella tabella relativa alle neoplasie del cavo orale.

Mentre le neoplasie benigne delle parti molli sono frequenti, e ai fini della registrazione interessano limitatamente alle neoplasie intracraniche e intrassiali, i sarcomi sono rari e sono separabili in tre gruppi a comportamento biologico differente: uno a invasività locale, un secondo con limitata potenzialità di diffusione metastatica e l'ultimo con alta potenzialità di diffusione metastatica. La **tabella 7** (pag. 73), in cui sono omesse le forme benigne, consente di individuare l'appartenenza a uno dei due gruppi. Occorre sottolineare che il sarcoma di Kaposi, compreso tra i tumori vascolari, è da considerare malattia sistemica, motivo per cui una localizzazione successiva alla prima non entra in incidenza. La classificazione ICD-10 estrapola il sarcoma di Kaposi dalla sede di insorgenza, che la classificazione ICD-O 3 consente comunque di attribuire correttamente.

Neoplasie della cute

Per la corretta definizione di sede, si ricorda che non sono attribuibili al codice C44.x le neoplasie della cute delle seguenti sedi (a cui vanno riferite):

- ◆ C51.0: grandi labbra
- ◆ C51.9: vulva
- ◆ C60.9: pene
- ◆ C63.2: scroto

Per la registrazione dei tumori cutanei multipli si rimanda alle regole generali ICD-O, ricordando come, ai fini dell'incidenza, tumori sistemici che coinvolgano organi

diversi (linfomi, leucemie, sarcoma di Kaposi: gruppi 7, 8, 9) sono da considerare una sola volta con topografia relativa alla sede di prima insorgenza. Le sottosedi topografiche disponibili in ICD-O sono piuttosto ampie e conseguentemente limitate per studi a più alta definizione. In questa evenienza la **tabella 8** (pag. 75) suggerisce uno schema di codifica più dettagliato (fonte ENCR⁹).

Melanoma

Secondo le regole ICD-O va attribuito il codice topografico della sede di origine, compresa la cute; nelle classificazioni ICD (IX e X edizione) i melanomi cutanei ricevono invece un codice topografico proprio (ICD-9: 172; ICD-10: C43).

Informazioni utili per la prognosi sono considerati il

Tabella 7. OMS: classificazioni istologiche dei tumori dei tessuti molli e osteocartilaginei⁸

Tumori degli adipociti	Tumori della muscolatura scheletrica
Localmente aggressivi	8900/3 Rabbdomiosarcoma, NAS
8851/3 Liposarcoma ben differenziato	8901/3 Rabbdomiosarcoma pleomorfo, tipo adulto
Maligni	8910/3 Rabbdomiosarcoma embrionale
8850/3 Liposarcoma, NAS	8912/3 Rabbdomiosarcoma a cellule fusate
8852/3 Liposarcoma mixoide	8920/3 Rabbdomiosarcoma alveolare
8853/3 Liposarcoma a cellule rotonde	
8854/3 Liposarcoma pleomorfo	Tumori vascolari
8855/3 Liposarcoma misto	Localmente aggressivi
8858/3 Liposarcoma dedifferenziato	9130/1 Emangioendotelioma, NAS
Tumori dei fibroblasti e miofibroblasti	Raramente metastatizzanti
Localmente aggressivi	9135/1 Angioendotelioma papillare endovascolare
8821/1 Fibromatosi aggressiva	9130/1 Emangioendotelioma, NAS
Raramente metastatizzanti	9140/3 Sarcoma di Kaposi
8811/3 Fibromixosarcoma	Maligni
8814/3 Fibrosarcoma infantile	9133/3 Emangioendotelioma epitelioido maligno
8815/1 Tumore fibroso solitario	9120/3 Emangiosarcoma
8825/1 Tumore miofibroblastico, NAS	
8825/3 Tumore miofibroblastico maligno	Tumori a incerta differenziazione
9150/1 Emangiopericitoma, NAS	Raramente metastatizzanti
Maligni	8836/1 Istiocitoma fibroso angiomatoide
8810/3 Fibrosarcoma, NAS	8940/1 Tumore misto
8811/3 Fibromixosarcoma	8982/1 Mioepitelioma
	9373/1 Paracordoma
Tumori "fibroistocitici"	Maligni
Raramente metastatizzanti	8800/3 Sarcoma, NAS
8835/1 Tumore fibroistocitico plessiforme	8804/3 Sarcoma epitelioido
9251/1 Tumore a cellule giganti delle parti molli, NAS	8806/3 Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde
Maligni	8963/3 Tumore rabdoide maligno
8830/3 Istiocitoma fibroso maligno	8990/3 Mesenchimoma maligno
	9040/3 Sarcoma sinoviale
Tumori leiomiocellulari	9044/3 Sarcoma a cellule chiare
8890/3 Leiomiocelloma, NAS	9231/3 Condrosarcoma mixoide
	9260/3 Sarcoma di Ewing
Tumori dei periciti	9364/3 Tumore neuroectodermico periferico
8711/3 Tumore glomico maligno	9581/3 Sarcoma alveolare delle parti molli
8713/1 Glomangiomioma	Tumori osteocartilaginei
	9220/0 Condroma
	9240/3 Condrosarcoma mesenchimale
	9180/3 Osteosarcoma

livello di Clark e lo spessore del tumore secondo Breslow; qualora disponibili, questi dati sono da considerare, anche per studi di maggiore dettaglio.

Secondo le raccomandazioni della IARC per questa patologia è possibile accettare il codice morfologico specifico anche in assenza di referto istopatologico (con livello diagnostico clinico/strumentale).

La stadiazione pT di questa neoplasia, relativamente alla cute, è effettuata attraverso la misurazione del suo spessore secondo i criteri rivisitati nel 2002 dalla AJCC¹⁰, che si differenziano da quelli precedentemente seguiti (1997). Sono presenti alcuni codici sede-specifici per lesioni insorgenti in sedi diverse (tessuti molli, meningi), delle quali va ovviamente conservato il dettaglio di sede topografica.

Nel caso in cui la diagnosi istologica sia condotta su metastasi, e non sia evidenziata in alcuna maniera la sede della lesione primitiva, si ritiene di dover procedere come segue:

- ◆ seguire nel tempo il paziente onde rilevare l'evidenza della sede di origine;
- ◆ se ulteriori accertamenti diagnostici (diagnostica per immagini, endoscopia) fossero sospetti per localizzazioni viscerali dovrà essere attribuito il codice topografico specifico;
- ◆ in caso contrario, dovrà essere attribuito il codice topografico C44.9, associato a ICD9: 172.9 e a ICD10: C43.9, riferiti a Cute, NAS; infatti è contemplata nella clinica del melanoma la possibilità di partenze da nevi in regressione o di forme particolarmente aggressive non facilmente diagnosticabili, e d'altro canto è possibile che, data la metastasi, il successivo accertamento di sede avvenga a livello ambulatoriale e non porti a decisioni terapeutiche di tipo chirurgico o comportanti ricovero.

La lesione identificata come Melanoma giovanile (ICD-O 3: M-8770/0) è in realtà una lesione benigna e rappresenta il cosiddetto Nevo di Spitz, oggi preferibilmente inquadrato come Nevo a cellule epiteliodi e fusate (C44.x).

CRITERI DI STADIAZIONE DEI MELANOMI CUTANEI (AJCC 2002)

Stadio pT	Spessore	Presenza di ulcerazione
pT1	fino a 1,0 mm	a: senza ulcerazione e livello II/III b: con ulcerazione o livello IV/V
pT2	1,01-2,0 mm	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione
pT3	2,01- 4,0 mm	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione
pT4	> 4 mm	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione

Altri tumori maligni della cute

Rappresentano una categoria a numerosità generalmente elevata con variazioni anche cospicue da territorio a territorio, dipendenti sia da effettive variazioni di incidenza, sia dalla possibilità di essere intercettati dal flusso informativo del Registro (la quasi totalità deriva da escissioni al di fuori di un ricovero ospedaliero e perciò dipende dal contributo delle informazioni direttamente ricevibili dai servizi di anatomia patologica).

Un Registro può perciò decidere di registrare questi tumori (come contemplato dalle raccomandazioni internazionali ENCR – novembre 2000), sulla base anche delle proprie risorse e interessi in accordo con queste tre opzioni:

- ◆ registrare tutti i tumori maligni cutanei;
- ◆ registrare tutti i tumori maligni cutanei, a eccezione dei carcinomi basocellulari (ICD-O 3: M-809-811) della cute C.44x (registrando quindi le sedi genitali);
- ◆ registrare tutti i tumori maligni cutanei, a eccezione dei carcinomi basocellulari e dei carcinomi squamosi C44.x (ICD-O 3: M-805-811), registrando le lesioni delle sedi genitali.

Sarcoma di Kaposi

E' una neoplasia che rientra fra le patologie accettabili con ragionevole certezza anche in assenza della diagnosi istopatologica. La presenza del codice morfologico relativo (ICD-O 3: M-9140) è di conseguenza accettata dalla IARC, anche con livello diagnostico clinico/strumentale. La classificazione ICD-10, diversamente dalla ICD-9, contempla per questa patologia un codice specifico (C46). Oltre alla cute, può presentarsi in organi diversi, ma ai fini dell'analisi di incidenza va considerata una sola volta, in accordo con le Regole ICD-O.

Neoplasie della mammella

Le neoplasie mammarie rappresentano un settore particolarmente importante che coinvolge la maggior parte dei Registri, sia per volume di incidenza (è il primo tumore maligno nel sesso femminile, circa il 30% di tutti i tumori maligni incidenti nelle donne), sia per i programmi di screening mammografico, già funzionanti o in programmazione, che richiedono ai Registri un impegno supplementare, ben oltre il consueto corredo informativo utilizzato per tutte le neoplasie.

L'anticipazione diagnostica e l'evoluzione delle strategie di caratterizzazione e terapia di questa neoplasia sono un problema più che mai attuale, al quale il Registro deve rispondere con strategie mirate a:

- ◆ diminuire il tempo di latenza tra incidenza e registrazione, per poter fornire ai decisori sanitari elementi di valutazione sulla efficacia ed efficienza del programma;
- ◆ aumentare la sensibilità delle informazioni, con un maggiore dettaglio alla caratterizzazione della lesione

Tabella 8. Schemi di codifica topografica ICD-O e ENCR per i tumori cutanei

ICD-O	Descrizione	ENCR	Raccomandazione
C44.0	Cute del labbro, NAS Cute del labbro superiore Cute del labbro inferiore	C44.09	Cute del labbro, NAS Cute del labbro superiore Cute del labbro inferiore
C44.1	Palpebra Palpebra, NAS Canto, NAS Canto interno Palpebra inferiore Ghiandola di Meibomio Canto esterno Palpebra superiore	C44.19	Palpebra
C44.2	Orecchio esterno Padiglione auricolare, NAS Pinna Ghiandola ceruminosa Conca Orecchio, NAS Lobulo dell'orecchio Lobo dell'orecchio Condotto uditivo esterno Condotto uditivo, NAS Canale auricolare, NAS Canale auricolare esterno Canale dell'orecchio Meato uditivo esterno Elice Cute del padiglione auricolare Cute dell'orecchio, NAS Trago	C44.29	Orecchio esterno
C44.3	Cute di altre e non specificate parti della faccia Cute di: ❖ faccia ❖ fronte ❖ guancia ❖ mascella ❖ mento ❖ naso ❖ empia Ala nasale Mento, NAS Columnella Sopracciglio Guancia esterna Naso esterno Fronte, NAS Tempia, NAS	C44.30 C44.31 C44.32 C44.33 C44.39	Guancia Fronte Tempia Sopracciglio Naso Columnella Mento Mascella Faccia, NAS
C44.4	Cute della testa e del collo Cute della testa, NAS Cute del collo Cute del cuoio capelluto Cuoio capelluto, NAS Cute della regione cervicale Cute della regione sovraclaveare	C44.40 C44.41 C44.49	Cute del collo Cute della regione cervicale Cute della regione sovraclaveare Cute del cuoio capelluto Cuoio capelluto, NAS Cute della testa, NAS





Tabella 8. Schemi di codifica topografica ICD-O e ENCR per i tumori cutanei

ICD-O	Descrizione	ENCR	Raccomandazione		
C44.5	Cute del tronco Cute di: <ul style="list-style-type: none"> ❖ addome ❖ ano ❖ ascella ❖ dorso ❖ fianco ❖ gluteo ❖ inguine ❖ mammella ❖ ombelico ❖ parete addominale ❖ parete toracica ❖ perineo ❖ regione glutea ❖ regione inguinale ❖ regione sacrococcigea ❖ regione scapolare ❖ regione sottoclaveare ❖ torace ❖ tronco Cute perianale Ombelico, NAS	C44.50	Tronco, anteriore, superiore Ascella Mammella Torace Regione infraclaveare		
		C44.51	Tronco, anteriore, inferiore Addome Parete addominale Fianco Inguine Regione inguinale Pube Ombelico		
		C44.52	Tronco anteriore, NAS Torace		
		C44.53	Tronco, posteriore, superiore Dorso Regione scapolare		
		C44.54	Tronco, posteriore, inferiore Natica Regione glutea Regione sacrococcigea		
		C44.55	Tronco posteriore, NAS		
		C44.56	Perineo Ano Cute perianale		
		C44.59	Tronco, NAS		
		C44.6	Cute dell'arto superiore e della spalla Cute di: <ul style="list-style-type: none"> ❖ arto superiore ❖ avambraccio ❖ braccio ❖ dito della mano ❖ gomito ❖ mano ❖ palmo ❖ pollice ❖ polso ❖ regione antecubitale ❖ spalla Unghie del dito della mano Cute palmare	C44.60	Cute del braccio superiore Gomito Spalla Spazio antecubitale
				C44.61	Cute del braccio inferiore Avambraccio Polso
C44.62	Cute della mano, dorsale				
C44.63	Cute della mano, palmare				
C44.64	Cute della mano, NAS				
C44.65	Cute del dito, dorsale				
C44.66	Cute del dito, palmare				
C44.67	Cute del dito, subungueale Unghia				
C44.68	Cute del dito, NAS				
C44.69	Cute del braccio, NAS				
C44.7	Cute dell'arto inferiore e dell'anca Cute di: <ul style="list-style-type: none"> ❖ anca ❖ arto inferiore ❖ calcagno ❖ caviglia ❖ coscia ❖ dito del piede ❖ gamba ❖ ginocchio ❖ piede ❖ polpaccio ❖ regione poplitea 	C44.70	Cute della gamba Anca Ginocchio Spazio popliteo Coscia		
		C44.71	Cute della gamba, inferiore Caviglia Polpaccio Calcagno Stinco		
		C44.72	Cute del piede, dorsale		
		C44.73	Cute del piede, plantare Pianta del piede		




Tabella 8. Schemi di codifica topografica ICD-O e ENCR per i tumori cutanei

ICD-O	Descrizione	ENCR	Raccomandazione
	Cute plantare Pianta del piede Unghia del dito del piede	C44.74 C44.75 C44.76 C44.77 C44.78 C44.79	Cute del piede, NAS Cute del dito del piede, dorsale Cute plantare Pianta del piede Unghia del piede Cute del dito del piede, plantare Cute del dito del piede, subungueale Unghia Cute del dito del piede, NAS Cute della gamba, NAS
C44.8	Lesione sconfinante della cute (v. ICD-O)	C44.83 C44.84 C44.85 C44.86 C44.87 C44.89	Lesione sconfinante della cute della faccia o della faccia e testa e collo Lesione sconfinante della cute della testa o della testa e collo Lesione sconfinante della cute del tronco o del tronco e collo Lesione sconfinante della cute dell'arto superiore o dell'arto superiore e del tronco-spalle Lesione sconfinante della cute dell'arto inferiore o dell'arto inferiore e del tronco-anca Lesione sconfinante della cute, NAS
C44.9	Cute, NAS (escluso cute delle grandi labbra C51.0, cute della vulva C51.9, cute del pene C60.9 e cute dello scroto C63.2)	C44.9	Cute, NAS
C51.0	Grande labbro Grandi labbra, NAS Ghiandola del Bartolini Cute delle grandi labbra	C51.0	Cute delle grandi labbra
C51.9	Vulva, NAS Genitali femminili esterni Forchetta Labbra, NAS Labbro, NAS Pube Monte di Venere Pudendo Cute della vulva	C51.9	Cute della vulva
C60.9	Pene, NAS Cute del pene	C60.9	Cute del pene
C63.2	Scroto, NAS Cute dello scroto	C63.2	Cute dello scroto

(tipo istologico, grading), alla sua stadiazione (con informazioni in grado di disaggregare ulteriormente la classica stadiazione TNM e con la possibilità di indagare l'impatto della metodica del linfonodo sentinella);

- ◆ attuare un più stretto collegamento con la clinica, in particolare con i percorsi diagnostico-assistenziali, per una minore dispersione di tutte le informazioni utili a caratterizzare la lesione e le terapie attuate e a monitorare il follow up delle pazienti;
- ◆ valorizzare la raccolta di variabili di caratterizzazione biologica (recettori, attività proliferativa, oncogeni/anti-oncogeni) ormai di uso corrente nella valutazione prognostica di ogni nuovo caso; questi approfondimenti sono da considerarsi strutturali specialmente per i Regi-

stri specializzati, al fine di introdurre tali parametri su studi di più larga scala che richiedono una maggiore copertura territoriale;

- ◆ strutturare un rapporto collaborativo con i rispettivi Centri screening, ove presente il programma, al fine di documentare con la massima precisione la posizione in rapporto allo screening di ogni singola paziente.

Tecniche di registrazione

Ferma restando la necessità di rispettare i criteri e le regole generali codificate per tutte le neoplasie, per questi tumori è necessario provvedere a registrare comunque tutte le lesioni (*in situ* e invasive), indipendentemente dalla lateralità e dalla scansione temporale (omettendo

Tabella 9. OMS: classificazione istologica dei tumori della cute¹¹

Tumori dei cheratinociti		Tumori degli annessi cutanei con differenziazione follicolare	
8051/3	Carcinoma verrucoso, NAS	8103/1	Tumore pilare, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose	8110/3	Carcinoma della pilomatrice
8074/3	Carcinoma squamocellulare, a cellule fusate	Tumori degli annessi cutanei con differenziazione sebacea	
8075/3	Carcinoma a cellule squamose, adenoide	8410/3	Adenocarcinoma sebaceo
8081/2	Malattia di Bowen	Linfomi cutanei	
8090/3	Carcinoma basocellulare	A cellule T e NK mature	
8091/3	Carcinoma basocellulare superficiale multifocale	9700/3	Micose fungoide
8092/3	Carcinoma basocellulare infiltrante, NAS	9701/3	Sindrome di Sezary
8093/3	Carcinoma basocellulare fibroepiteliale	9705/3	Linfoma angioimmunoblastico a cellule T
8094/3	Carcinoma basosquamoso	9708/3	Linfoma sottocutaneo simil-panniculitico a cellule T
8097/3	Carcinoma basocellulare nodulare	9709/3	Linfoma cutaneo a cellule T, NAS
8098/3	Carcinoma basocellulare adenoide	9718/3	Malattia linfoproliferativa primitiva cutanea a cellule T CD30+
8560/3	Carcinoma adenosquamoso	9719/3	Linfoma nasale e tipo nasale a cellule NK/T
Tumori dei melanociti		A cellule B mature	
8720/3	Melanoma maligno, NAS	9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
8721/3	Melanoma nodulare	9690/3	Linfoma follicolare, NAS
8742/2	Lentigo maligna	9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale, NAS – Linfoma SALT
8743/3	Melanoma a diffusione superficiale	A cellule immature (linfomi linfoblastici)	
8744/3	Melanoma acrale lentiginoso maligno	9727/3	Linfoma linfoblastico a cellule "precursor", NAS
8745/3	Melanoma desmoplastico maligno	Tumori vascolari	
8761/3	Melanoma maligno in nevo gigante pigmentato	9120/3	Emangiosarcoma
8762/1	Lesione proliferativa dermica in nevo congenito	Tumori del tessuto muscolare liscio e scheletrico	
8780/3	Nevo blu maligno	8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
Tumori degli annessi cutanei con differenziazione apocrina ed eccrina		Tumori fibrosi, istiocitici e fibroistiocitici	
8200/3	Carcinoma adenoide cistico	8824/1	Miofibromatosi
8211/3	Adenocarcinoma tubulare	8834/1	Fibroblastoma a cellule giganti
8400/3	Adenocarcinoma della ghiandola sudoripara	8832/3	Dermatofibrosarcoma, NAS
8401/3	Adenocarcinoma apocrino	Tumori neurali	
8403/3	Spiroadenoma eccrino maligno	8247/3	Carcinoma a cellule di Merkel
8407/3	Carcinoma dei dotti sudoripari sclerosante	9260/3	Sarcoma di Ewing
8409/3	Poroma eccrino maligno	9364/3	Tumore neuroectodermico periferico
8408/3	Adenocarcinoma papillare eccrino	9580/0	Tumore a cellule granulari, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso		
8940/3	Tumore misto maligno, NAS		
8540/3	Malattia di Paget mammaria		
8542/3	Malattia di Paget extamammaria		

evidentemente dalle analisi canoniche dell'incidenza i casi che non rientrano nelle regole internazionali) ogniqualvolta una lesione non sia qualificabile come recidiva di un precedente caso, documentandone altresì la focalità e conservando l'informazione, per i casi provenienti dallo screening, della data di invito e della data di esame, per una possibile valutazione dei tempi diagnostici. Le variabili aggiuntive da considerare possono essere identificate, secondo le esigenze dei singoli Registri e

le esperienze degli studi nazionali e regionali in atto, a partire dall'elenco riportato in **tabella 10** (pag. 79).¹²⁻¹⁴ Naturalmente, le variabili ivi riportate sono passibili di modifiche, a seconda delle esigenze dei registri e di specifici protocolli di studi collaborativi.

Data la notevole importanza della patologia, le **tabelle da 11 a 13** (pagg. 80-82) riportano alcune annotazioni topografiche, la stadiazione dei tumori mammari e la classificazione pTNM 2002.¹⁶

Tabella 10. Variabili aggiuntive da considerare nella registrazione dei tumori della mammella

Variabile	Descrizione
tumore multiplo	donna con tumore singolo, donna con tumori multipli
numero progressivo del tumore	nel caso di tumori multipli; comprende gli <i>in situ</i> "puri" (quando non associati a un tumore maligno già registrato)
lateralità	destra, sinistra
pT	codifica estesa TNM VI edizione, UICC 2002
diametro tumore invasivo	dimensione massima (in millimetri); in caso di multifocalità/multicentricità, diametro del nodulo maggiore
diametro tumore <i>in situ</i>	dimensione massima (in millimetri); idem come sopra
focalità	focalità della lesione: <ul style="list-style-type: none"> ❖ unifocale ❖ multifocale (noduli nel contesto di un'area di diametro fino a 5 cm) ❖ multicentrica (noduli distanti più di 5 cm l'uno dall'altro o noduli in quadranti mammari diversi)¹⁵
pN	codifica estesa TNM VI edizione, UICC 2002
linfonodi totali	numero di linfonodi totali esaminati
linfonodi positivi	numero di linfonodi metastatici
cellule tumorali isolate	presenza di cellule tumorali isolate
immunoistochimica stadio N	effettuazione di indagine immunoistochimica per stadiazione pN
dissezione ascellare	effettuazione della dissezione ascellare
linfonodo sentinella	indica l'effettuazione della procedura del linfonodo sentinella
M	presenza di metastasi a distanza alla diagnosi (TNM VI, 2002)
grading	grado di differenziazione (per invasivi e <i>in situ</i>)
metodo grading	codifica OMS, Elston Ellis, Holland, altro...
data intervento chirurgico	data intervento chirurgico principale
intervento chirurgico	tipo di intervento effettuato: <ul style="list-style-type: none"> ❖ tumorectomia ❖ escissione allargata ❖ quadrantectomia ❖ mastectomia ❖ non eseguito ❖ ignoto
data chemioterapia preoperatoria	data di inizio chemioterapia preoperatoria
chemioterapia preoperatoria	effettuata, non effettuata, non noto...
data primo invito	data di primo invito allo screening
data primo esame screening	data di effettuazione del primo esame di screening
date esami successivi	utilizzare <i>n</i> variabili per gli <i>n</i> esami di screening della paziente
stato di screening	proposta di classificazione: vedi capitolo 2, "Programmi di screening"
recettori estrogeni	presenza di recettori per gli estrogeni (scala di misura con il massimo dettaglio)
recettori progesterone	presenza di recettori per il progesterone (scala di misura con il massimo dettaglio)
attività proliferativa	valutazione immunocitochimica (massimo dettaglio)
oncogeni/antioncogeni	utilizzare <i>n</i> variabili (massimo dettaglio)

Tabella 11. Sedi anatomiche e linfonodi regionali dei tumori della mammella

Sede	Descrizione
	capezzolo (C50.0)
Q5	parte centrale (C50.1)
Q2	quadrante supero-interno (C50.2)
Q4	quadrante infero-interno (C50.3)
Q1	quadrante supero-esterno (C50.4)
Q3	quadrante infero-esterno (C50.5)
	prolungamento ascellare (C50.6)
<i>I linfonodi regionali sono:</i>	
1. ascellari (omolaterali)	linfonodi interpettorali (di Rotter) e linfonodi lungo la vena ascellare e le sue tributarie, che possono essere divisi nei seguenti livelli: <ul style="list-style-type: none"> ❖ I livello (ascella inferiore): laterali rispetto al margine laterale del muscolo piccolo pettorale ❖ II livello (ascella media): linfonodi situati tra i margini mediale e laterale del muscolo piccolo pettorale e linfonodi interpettorali (di Rotter) ❖ III livello (apice dell'ascella): linfonodi mediali rispetto al margine mediale del muscolo piccolo pettorale, compresi quelli indicati come sottoclavicolari, infraclavicolari o apicali.
2. infraclavicolari (subclavicolari) omolaterali	
3. mammari interni (omolaterali)	linfonodi situati negli spazi intercostali lungo il bordo dello sterno sulla fascia endotoracica
4. sopraclavicolari (omolaterali)	
<i>Nota 1: i linfonodi intramammari sono considerati linfonodi ascellari</i>	
<i>Nota 2: ogni altra metastasi linfonodale (inclusi i linfonodi sovraclaveari, cervicali o mammari interni controlaterali) va codificata come metastasi a distanza (M1)</i>	

Neoplasie dell'apparato genitale femminile

Utero cervice

I carcinomi della cervice uterina in Italia appaiono in diminuzione, anche in conseguenza delle azioni di prevenzione e di diagnosi precoce sempre più diffusosi negli anni, attraverso l'esecuzione di Pap-test spontanei e, più recentemente, di programmi di screening organizzati. In alcune categorie di persone a rischio (donne anziane, immigrate) le pratiche di screening, spontaneo o strutturato, appaiono meno diffuse, quando non addirittura assenti; per contro, nella maggior parte della popolazione l'accesso alla diagnosi precoce sembra sempre più consolidarsi come fatto culturale. Lo screening, dal canto suo, determina l'individuazione di lesioni premaligne che solo in una piccola percentuale, lasciate a sé e dopo un considerevole numero di anni, possono esitare in un carcinoma invasivo. Per questo motivo, a fronte della casistica in decremento delle lesioni infiltranti, è in netto aumento l'incidenza delle forme premaligne (identificabili sostanzialmente nelle lesioni CIN II e CIN III/carcinoma *in situ*), che rappresentano il vero bersaglio dello screening. La registrazione di queste forme assume perciò un ruolo molto importante, particolarmente nelle aree coperte da screening, per monitorare il rischio potenziale di neoplasia all'interno della

Tabella 12. Stadiazione dei tumori della mammella (AJCC 2002) secondo TNM 2002

Stadio 0	Tis N0 M0
Stadio I	T1* N0 M0
Stadio IIA	T0 N1 M0 T1* N1 M0 T2 N0 M0
Stadio IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Stadio IIIA	T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0
Stadio IIIB	T4 N1, N2, N3 M0
Stadio III C	Tx N3 M0
Stadio IV	Tx Nx M1
<i>*T1 comprende T1mic.</i>	

popolazione e il suo governo attraverso le pratiche di screening (valutazione di programma e di impatto). Ove possibile, e compatibilmente con le esigenze del Registro, si suggerisce pertanto di integrare la registrazione delle forme invasive con le seguenti variabili:

FORME INVASIVE	
Variabile	Descrizione
data intervento chirurgico	data intervento chirurgico principale
intervento chirurgico	tipo di intervento effettuato: ❖ intervento conservativo (biopsia allargata, conizzazione) ❖ isterectomia ❖ isterectomia allargata ❖ non eseguito ❖ ignoto
pT	codifica estesa TNM VI edizione, UICC 2002
pN	codifica estesa TNM VI edizione, UICC 2002
linfonodi totali	numero di linfonodi totali esaminati
linfonodi positivi	numero di linfonodi metastatici
cellule tumorali isolate	presenza di cellule tumorali isolate
immunoistochimica stadio N	effettuazione di indagine immunoistochimica per stadiazione pN
M	presenza di metastasi a distanza alla diagnosi (TNM VI, 2002)
stadio FIGO	in dettaglio
data primo invito	data di primo invito allo screening
data primo esame screening	data di effettuazione del primo esame di screening
date inviti successivi	utilizzare n variabili per gli n inviti allo screening della paziente
date esami successivi	utilizzare n variabili per gli n esami di screening della paziente
stato di screening	proposta di classificazione: vedi capitolo 2, "Programmi di screening"

Se il Registro ritiene di allargare la registrazione alle forme premaligne (in particolare CIN II, CIN III/carcinoma *in situ*), si possono utilizzare le variabili aggiuntive riportate in **tabella 15** (pag. 83). In merito alla corretta classificazione di lesioni descritte nei referti patologici come displasia grave, displasia media con tratti di grave e lo stesso CIN III, è raccomandata la verifica presso i locali centri di riferimento per lo screening del collo dell'utero e/o i servizi di anatomia patologica. Infatti, tra centro e centro vi possono essere alcune differenze:

- ◆ qualche centro può ritenere non assimilabile il CIN III al quadro di carcinoma *in situ*;
- ◆ alcuni centri ritengono non assimilabile la displasia grave al CIN III.

Il secondo aspetto è più importante. Infatti, di fronte ai termini CIN III o CIN II/CIN III, i Registri sono tenuti a considerare comunque il CIN III come codice morfologico M-8077/2 (ICD-O 3). Sotto il profilo della stadiazione, si sottolinea l'importanza dei livelli di infiltrazione e il fatto che l'estensione al corpo uterino non va considerata, ma è dirimente valutare l'esatta origine della neoplasia, se del corpo o del collo, in caso di adenocarcinomi reperiti nel canale cervicale. E' infatti da usare il meno possibile il codice 179 o C55 (Utero, NAS), che rappresenta un indicatore di scadente qualità della registrazione.

Utero corpo

Le neoplasie del corpo dell'utero sono caratterizzate dall'importanza dell'invasione miometriale, dato quindi da rilevare nel corso della registrazione, e dall'estensione agli organi vicini. Importanti sono in particolare i rapporti con il canale cervicale, al fine di una corretta distinzione tra neoplasie insorte nel segmento uterino inferiore estese al canale cervicale, neoplasie del canale cervicale estese al corpo uterino e neoplasie indipendenti del corpo uterino e del canale cervicale.

Analoghe precauzioni vanno adottate in presenza di presunte estensioni alla vescica e al retto, per le quali il *TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use* ha introdotto una distinzione significativa (vedi **tabella 18**, pag. 85).

Ovaio e salpinge

La registrazione delle neoplasie ovariche e della salpinge ha incontrato qualche problema in passato per l'inclusione in ICD-O 2 dei tumori cistici borderline tra le forme a comportamento /3, con il successivo ritorno al comportamento /1 nell'ambito dell'ICD-O 3; tale aspetto deve far considerare la necessità di mantenere la registrazione delle forme borderline, al fine di verificare le serie storiche degli ultimi anni e valutare al meglio la sopravvivenza.

Tabella 13. Classificazione TNM 2002 (T/pT e pN) dei tumori della mammella

T	Definizione
TX	tumore primitivo non definibile
Tis	carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	carcinoma duttale <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	carcinoma lobulare <i>in situ</i>
Tis (Paget)	malattia di Paget del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore (Nota: la malattia di Paget associata a tumore viene classificata secondo la dimensione del tumore)
T1	tumore della dimensione massima fino a 2 cm
T1mic	microinvasione di dimensione massima di 0,1 cm (in caso di più focolai, si valuta il maggiore)
T1a	tumore di dimensione compresa fra 0,1 e 0,5 cm
T1b	tumore di dimensione compresa fra 0,5 e 1 cm
T1c	tumore di dimensione compresa fra 1 e 2 cm
T2	tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima
T3	tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima
T4	tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica (coste, muscoli intercostali, muscolo dentato anteriore, ma non i muscoli pettorali) o alla cute, solo come descritto in T4a-T4d
T4a	estensione alla parete toracica
T4b	edema (inclusa la pelle a buccia di arancia) o ulcerazione della cute della mammella o noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella; non sono compresi avvallamento della cute, retrazione del capezzolo o altre modificazioni cutanee diverse da 4b o 4d, per le quali vale la classificazione originaria del tumore
T4c	presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b
T4d	carcinoma infiammatorio (se la biopsia cutanea è negativa e non vi è cancro primitivo misurabile - sola diagnosi clinica - si applica lo stadio pTx)
N	Definizione
pNX	i linfonodi regionali non possono venire definiti (non sono stati prelevati per venire esaminati o sono stati rimossi in precedenza)
pNO(sn)	linfonodo sentinella negativo
pNO	nessuna metastasi nei linfonodi regionali. Nota: casi con sola presenza di cellule tumorali isolate (ITC, singole cellule tumorali o piccoli gruppi di cellule la cui dimensione massima non supera 0,2 mm) sono classificati pNO; le ITC non mostrano attività di tipo metastatico (per esempio, proliferazione o reazione stromale) nei linfonodi
pN1mi	micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0,2 mm e 2 mm)
pN1	metastasi a 1-3 linfonodi ascellari omolaterali e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
pN1a	metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime >2 mm
pN1b	linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
pN1c	metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
pN2	metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
pN2a	metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime >2 mm
pN2b	metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni, in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
pN3	metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in >3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclavari omolaterali
pN3a	metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime >2 mm); o metastasi in linfonodi sottoclavicolari omolaterali
pN3b	metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in >3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili
pN3c	metastasi in linfonodo(i) sovraclavare(i)

Tabella 14. OMS: classificazione dei tumori della mammella e dell'apparato genitale femminile¹⁷**Classificazione istologica dei tumori della mammella (modificata)****Tumori epiteliali**

8013/3	Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
8022/3	Carcinoma pleomorfo
8035/3	Carcinoma con cellule giganti osteoclastosimili
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8200/3	Carcinoma adenoido cistico
8201/3	Carcinoma cribriforme, NAS
8211/3	Adenocarcinoma tubulare
8249/3	Tumore carcinoide atipico
8314/3	Carcinoma a cellule ricche di lipidi
8315/3	Carcinoma a cellule ricche di glicogeno
8401/3	Adenocarcinoma apocrino
8410/3	Adenocarcinoma sebaceo
8430/3	Carcinoma mucoepidermoide
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone
8500/2	Carcinoma intraduttale non infiltrante, NAS
8500/3	Carcinoma duttale infiltrante, NAS
8502/3	Carcinoma secretorio della mammella
8503/2	Adenocarcinoma intraduttale papillare non infiltrante
8503/3	Adenocarcinoma intraduttale papillare invasivo
8504/2	Carcinoma intracistico non infiltrante
8507/3	Carcinoma micropapillare, infiltrante
8510/3	Carcinoma midollare, NAS
8520/2	Carcinoma lobulare in situ, NAS
8520/3	Carcinoma lobulare, NAS
8522/2	Carcinoma intraduttale e lobulare in situ
8522/3	Carcinoma infiltrante duttale e lobulare Carcinoma duttale infiltrante e lobulare in situ Carcinoma lobulare infiltrante e duttale in situ
8523/3	Carcinoma duttale infiltrante misto con altri tipi di carcinoma
8524/3	Carcinoma lobulare infiltrante misto con altri tipi di carcinoma

8525/3	Adenocarcinoma dei dotti terminali
8530/3	Carcinoma infiammatorio
8540/3	Malattia di Paget mammaria
8541/3	Malattia di Paget e carcinoma duttale infiltrante della mammella
8543/3	Malattia di Paget e carcinoma intraduttale della mammella
8550/3	Carcinoma a cellule acinose
8560/3	Carcinoma adenosquamoso
8575/3	Carcinoma metaplastico, NAS

Tumori mesenchimali

8821/1	Fibromatosi aggressiva
8825/1	Tumore miofibroblastico, NAS
8850/3	Liposarcoma, NAS
8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8900/3	Rabdomiosarcoma, NAS
9120/3	Emangiosarcoma
9150/1	Emangiopericitoma, NAS
9180/3	Osteosarcoma, NAS

Lesioni mioepiteliali e fibroepiteliali

8982/3	Mioepitelioma maligno
9020/1	Tumore fillode, borderline
9020/3	Tumore fillode maligno

Linfomi maligni

9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
9687/3	Linfoma di Burkitt, NAS (vedere anche M-9826/3)
9690/3	Linfoma follicolare, NAS (vedere anche M-9675/3)
9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale, NAS

Tabella 15. Variabili aggiuntive da considerare nella registrazione delle forme preinvasive della cervice uterina

Variabile	Descrizione
lesione multipla	donna con lesione singola/multipla <i>N.B.: sono da considerare lesioni multiple quelle insorte a distanza di almeno 6 mesi dalla precedente</i>
numero progressivo del tumore	nel caso di lesioni multiple; non comprende le lesioni premaligne quando associate a un tumore maligno già registrato
data esame istopatologico	data intervento chirurgico principale
intervento chirurgico	tipo di intervento effettuato: ❖ intervento conservativo (biopsia allargata, conizzazione) ❖ non eseguito ❖ ignoto
data primo invito	data di primo invito allo screening
data primo esame screening	data di effettuazione del primo esame di screening
date inviti successivi	utilizzare n variabili per gli n inviti allo screening della paziente
date esami successivi	utilizzare n variabili per gli n esami di screening della paziente
stato di screening	proposta di classificazione: vedi capitolo 2, "Programmi di screening"

Tabella 16. Classificazione FIGO (1988) e TNM (2002) dei tumori della cervice uterina

FIGO 1994	Tipologia	TNM 2002
stadio 0	carcinoma in situ	TisNO
stadio I	tumore confinato all'utero	T1
<i>stadio Ia</i>	lesione rilevabile solo all'esame microscopico	T1a
<i>stadio Ia1</i>	minima invasione stromale (<5mm, diffusione orizzontale <7 mm)	T1a1
<i>stadio Ia2</i>	profondità >3 e <5mm, diffusione orizzontale <7 mm	T1a2
<i>stadio Ib</i>	lesioni maggiori di Ia2, confinate all'utero	T1b
<i>stadio Ib1</i>	cervice: <4 cm	
<i>stadio Ib2</i>	cervice >4 cm	
stadio II	tumore che si è diffuso oltre l'utero ma non è arrivato alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina	T2
<i>stadio IIa</i>	assenza di evidente coinvolgimento parametricale	T2a
<i>stadio IIb</i>	evidente coinvolgimento parametricale	T2b
stadio III	lesione estesa al terzo inferiore della vagina e/o alla parete pelvica; e/o presenza d'idronefrosi o rene non funzionante	T3
<i>stadio IIIa</i>	lesione estesa al terzo inferiore della vagina	T3a
<i>stadio IIIb</i>	❖ lesione estesa alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene escluso, con/senza linfonodi coinvolti	T3b, N0
	❖ tutti gli stadi precedenti con linfonodi positivi	T3b, N1
		T1, N1
		T2, N1
stadio IV		
<i>stadio IVa</i>	tumore con invasione della mucosa della vescica o del retto e/o estensione fuori della piccola pelvi, con/senza linfonodi	T4, Nx, M0
<i>stadio IVb</i>	presenza di metastasi a distanza, con/senza linfonodi	Tx, Nx, M1

Tabella 17. OMS: classificazione istologica dei tumori della cervice uterina¹⁷

Tumori epiteliali	8480/3	Adenocarcinoma mucinoso	
8013/3	Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule	8482/3	Adenocarcinoma mucinoso di tipo endocervicale
8015/3	Carcinoma a cellule vitree ("glassy cell carcinoma")	8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS	8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS	8560/3	Carcinoma adenosquamoso
8051/3	Carcinoma verrucoso, NAS	9110/3	Mesonefroma maligno
8052/3	Carcinoma a cellule squamose, papillare		
8070/2	Carcinoma a cellule squamose in situ, NAS	Tumori mesenchimali	
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS	8805/3	Sarcoma indifferenziato
8071/3	Carcinoma a cellule squamose, cheratinizzante, NAS	8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8072/3	Carcinoma squamocellulare a grandi cellule, non cheratinizzante, NAS	8910/3	Rabdomiosarcoma embrionale, NAS
8076/3	Carcinoma a cellule squamose, microinvasivo	8931/3	Sarcoma stromale endometriale a basso grado
8077/2	Neoplasia squamosa intraepiteliale, grado III	9120/3	Emangiosarcoma
	CIN III	9540/3	Tumore maligno delle guaine nervose periferiche
8082/3	Carcinoma linfoepiteliale	9581/3	Sarcoma alveolare delle parti molli
8083/3	Carcinoma a cellule squamose, basaloide		
8098/3	Carcinoma basocellulare adenoide	Tumori misti epiteliali e mesenchimali	
8120/3	Carcinoma a cellule transizionali, NAS	8933/3	Adenosarcoma
8140/2	Adenocarcinoma in situ, NAS	8960/3	Nefroblastoma, NAS
8140/3	Adenocarcinoma, NAS	8980/3	Carcinosarcoma, NAS
8144/3	Adenocarcinoma, tipo intestinale		
8200/3	Carcinoma adenoide cistico	Tumori melanocitari	
8240/3	Tumore carcinoide, NAS	8720/3	Melanoma maligno, NAS
8249/3	Tumore carcinoide atipico		
8262/3	Adenocarcinoma villosa	Tumori miscellanei	
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS	9071/3	Tumore del sacco vitellino
8380/3	Adenocarcinoma endometriode, NAS		
8441/3	Cistoadenocarcinoma sieroso, NAS		

Tabella 18. Classificazione FIGO (1988) e TNM (1992-2002) dei tumori del corpo dell'utero

FIGO 1988	Tipologia	TNM 1992-2002	Note TNM 1993
Ia	tumore limitato all'endometrio	T1a	
Ib	tumore con invasione limitata alla metà interna del miometrio	T1b	
Ic	tumore con invasione estesa alla metà esterna del miometrio	T1c	
IIa	tumore con interessamento ghiandolare endocervicale, senza evidenza di infiltrazione stromale	T2a	
IIb	tumore con interessamento dello stroma cervicale	T2b	compresa invasione della parete di vescica o retto, senza interessamento della mucosa
IIIa	tumore con interessamento della sierosa e/o degli annessi; e/o con citologia peritoneale positiva per cellule tumorali maligne	T3a	l'interessamento di sierosa o annessi può essere discontinuo
IIIb	metastasi vaginali	T3b	compresa estensione clinica alla parete della pelvi
IIIc	metastasi ai linfonodi pelvici e/o paraortici	Tx, N1	estensione alla mucosa di vescica e retto
IVa	tumore con invasione della vescica e/o del retto	T4	
IVb	metastasi a distanza, inclusive delle metastasi endoaddominali e/o dei linfonodi inguinali	Tx, Nx, M1	

Tabella 19. OMS: classificazione istologica dei tumori del corpo dell'utero¹⁷

Tumori epiteliali			
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS	8891/3	Leiomiomasarcoma epitelioide
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS	8892/0	Leiomioma cellulato(/1 in ICD-0)
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS	8896/3	Leiomiomasarcoma mixoide
8120/3	Carcinoma a cellule transizionali, NAS	8897/1	Tumore del muscolo liscio, ad incerto potenziale di malignità
8262/3	Adenocarcinoma villosa	8898/1	Leiomioma metastatizzante
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS	8930/3	Sarcoma stromale endometriale, NAS
8323/3	Adenocarcinoma a cellule miste	8931/3	Sarcoma stromale endometriale a basso grado
8380/3	Adenocarcinoma endometrioide, NAS	Tumori misti epiteliali e mesenchimali	
8382/3	Adenocarcinoma endometrioide, variante secretoria	8933/3	Adenosarcoma
8383/3	Adenocarcinoma endometrioide, variante a cellule ciliate	8934/3	Carcinofibroma
8441/3	Cistoadenocarcinoma sieroso, NAS	8980/3	Carcinosarcoma, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso	Malattie del trofoblasto	
8570/3	Adenocarcinoma con metaplasia squamosa	9100/1	Mola idatiforme invasiva
Tumori mesenchimali		9100/3	Coriocarcinoma, NAS
8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS	9104/1	Tumore trofoblastico in sede d'impianto placentare
8890/1	Leiomiomatosi, NAS	9105/3	Tumore trofoblastico epitelioide
8891/0	Leiomioma epitelioide(/1 in ICD-0)		

Può infine essere di aiuto ricordare il tumore di Krukenberg, un carcinoma solitamente localizzato alle ovaie (generalmente bilaterale) con caratteristiche istologiche di Cellule ad anello con castone o di Carcinoma gelatinoso (M-8490/3).

La sua primitività ovarica è ammessa come assoluta eccezione, mentre nella quasi totalità dei casi esso rappresenta una metastasi a partenza dallo stomaco (occasionalmente da altre parti dell'intestino), a cui quindi è da ricondurre per la registrazione.

Tabella 20. OMS: classificazione istologica dei tumori dell'ovaio¹⁷

Tumori di tipo sieroso

8441/3	Cistoadenocarcinoma sieroso, NAS
8442/1	Cistoadenoma sieroso, a malignità <i>borderline</i>
8461/3	Carcinoma papillare sieroso di superficie
8462/1	Tumore papillare sieroso cistico, a malignità <i>borderline</i>
8463/1	Tumore papillare sieroso di superficie, a malignità <i>borderline</i>
9014/1	Adenofibroma sieroso, a malignità <i>borderline</i>
9014/3	Adenocarcinofibroma sieroso

Tumori di tipo mucinoso

8472/1	Tumore cistico mucinoso, a malignità <i>borderline</i>
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
9015/3	Adenocarcinofibroma mucinoso

Tumori endometrioidi e varianti

8380/1	Adenoma endometrioido, a malignità <i>borderline</i>
8380/3	Adenocarcinoma endometrioido, NAS
8381/1	Adenofibroma endometrioido, a malignità <i>borderline</i>
8381/3	Adenofibroma endometrioido maligno
8805/3	Sarcoma indifferenziato
8931/3	Sarcoma stromale endometriale a basso grado
8933/3	Adenosarcoma
8950/3	Tumore misto mulleriano

Tumori a cellule chiare

8120/3	Carcinoma a cellule transizionali, NAS
8310/1	Adenoma a cellule chiare, a malignità <i>borderline</i>
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8313/1	Adenofibroma a cellule chiare, a malignità <i>borderline</i>
8313/3	Adenocarcinofibroma a cellule chiare

9000/1	Tumore di Brenner, a malignità <i>borderline</i>
9000/3	Tumore di Brenner maligno

Tumori a cellule squamose

8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
--------	-----------------------------------

Tumori epiteliali misti

8323/1	Adenoma a cellule miste, a malignità <i>borderline</i>
8323/3	Adenocarcinoma a cellule miste

Tumori indifferenziati e non classificati

8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8140/3	Adenocarcinoma, NAS

Tumori dello stroma gonadico

8593/1	Tumore stromale con pochi elementi dei cordoni sessuali
8620/1	Tumore a cellule della granulosa, tipo adulto
8622/1	Tumore a cellule della granulosa, giovanile
8810/1	Fibroma cellulato
8810/3	Fibrosarcoma, NAS

Tumori a cellule di Sertoli

8631/1	Tumore a cellule di Sertoli-Leydig, a differenziazione intermedia
8631/3	Tumore a cellule di Sertoli-Leydig, scarsamente differenziato
8633/1	Tumore a cellule di Sertoli-Leydig, retiforme
8634/1	Tumore a cellule di Sertoli-Leydig, a differenziazione intermedia, con elementi eterologhi
8634/3	Tumore a cellule di Sertoli-Leydig, scarsamente differenziato, con elementi eterologhi
8640/1	Tumore a cellule di Sertoli, NAS



Tabella 21. OMS: classificazione istologica dei tumori di tuba e legamenti¹⁷

Tumori epiteliali

8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8120/3	Carcinoma a cellule transizionali, NAS
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8380/1	Adenoma endometrioido, a malignità <i>borderline</i>
8380/3	Adenocarcinoma endometrioido, NAS
8441/3	Cistoadenocarcinoma sieroso, NAS
8442/1	Cistoadenoma sieroso, a malignità <i>borderline</i>
8472/1	Tumore cistico mucinoso, a malignità <i>borderline</i>
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso

Tumori misti epiteliali-mesenchimali

8933/3	Adenosarcoma
8950/3	Tumore misto mulleriano

Tumori dei tessuti molli

8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
--------	-----------------------

Tumori a cellule germinali

9080/3	Teratoma maligno, NAS
--------	-----------------------

Malattie del trofoblasto

9100/3	Coriocarcinoma, NAS
9104/1	Tumore trofoblastico in sede d'impianto placentare

Tumori del legamento largo e degli altri legamenti dell'utero

tumori dell'epitelio mulleriano

8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8380/3	Adenocarcinoma endometrioido, NAS
8460/3	Cistoadenocarcinoma papillare sieroso
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso

tumori miscellanei

8933/3	Adenosarcoma
9110/1	Tumore mesofrenico, NAS
9391/3	Ependimoma, NAS

Tumori dello stroma gonadico misti e non classificati

8623/1	Tumore dei cordoni sessuali con tubuli anulari
8632/1	Ginandroblastoma
8590/1	Tumore dei cordoni sessuali e dello stroma gonadico, NAS

Tumori a cellule steroidi

8650/1	Tumore a cellule di Leydig, NAS
8670/3	Tumore a cellule steroidi, maligno

Tumori a cellule germinali

9060/3	Disgerminoma
9070/3	Carcinoma embrionale, NAS
9071/3	Tumore del sacco vitellino
9072/3	Poliembrioma
9085/3	Tumore a cellule germinali, misto
9100/3	Coriocarcinoma, NAS

Teratomi bi-trifasici

9080/3	Teratoma maligno, NAS
--------	-----------------------

Teratomi monodermici

8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8140/3	Adenocarcinoma, NAS
8240/3	Tumore carcinoide, NAS
8243/3	Carcinoide a cellule caliciformi
8410/3	Adenocarcinoma sebaceo
8720/3	Melanoma maligno, NAS
9090/3	Struma dell'ovaio, maligno
9091/1	Carcinoide dello struma

9391/3	Ependimoma, NAS
9440/3	Glioblastoma, NAS
9473/3	Tumore neuroectodermico primitivo, NAS
9501/3	Medulloepitelioma, NAS

Tumori a cellule germinali e dello stroma gonadico

9073/1	Gonadoblastoma
--------	----------------

Tumori della rete ovarii

9110/3	Mesonefroma maligno
--------	---------------------

Tumori miscellanei

8013/3	Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8090/1	Tumore basocellulare
8200/3	Carcinoma adenoide cistico
8576/3	Adenocarcinoma epatoide
8693/1	Paraganglioma extrasurrenale, NAS
8960/3	Nefroblastoma, NAS
9050/3	Mesotelioma maligno
9100/3	Coriocarcinoma, NAS
9110/1	Tumore mesofrenico, NAS

Tumori emolinfopoietici

9734/3	Plasmocitoma extramidollare (non insorgente nell'osso)
--------	--

Tabella 22. OMS: classificazione istologica dei tumori della vagina¹⁷**Tumori epiteliali**

8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8051/3	Carcinoma verrucoso, NAS
8070/2	Carcinoma a cellule squamose <i>in situ</i> , NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8071/3	Carcinoma a cellule squamose, cheratinizzante, NAS
8072/3	Carcinoma squamocellulare a grandi cellule, non cheratinizzante, NAS
8077/2	Neoplasia squamosa intraepiteliale, grado III VAIN III
8083/3	Carcinoma a cellule squamose, basaloide
8098/3	Carcinoma basocellulare adenoide
8200/3	Carcinoma adenoide cistico
8240/3	Tumore carcinoide, NAS
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8380/3	Adenocarcinoma endometrioidale, NAS
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8560/3	Carcinoma adenosquamoso
9110/3	Mesonefroma maligno

Tumori dei tessuti molli

8805/3	Sarcoma indifferenziato
8841/1	Angiomixoma
8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8910/3	Rabdomiosarcoma embrionale, NAS
8931/3	Sarcoma stromale endometriale a basso grado

Tumori misti epiteliali e mesenchimali

8933/3	Adenosarcoma
8940/3	Tumore misto maligno, NAS
8980/3	Carcinosarcoma, NAS

Tumori melanocitari

8720/3	Melanoma maligno, NAS
--------	-----------------------

Tumori miscellanei

9071/3	Tumore del sacco vitellino
9260/3	Sarcoma di Ewing
9364/3	Tumore neuroectodermico periferico

Tabella 23. OMS: classificazione istologica dei tumori della vulva¹⁷

Tumori epiteliali		Tumori dei tessuti molli	
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS	8804/3	Sarcoma epitelioide
8070/2	Carcinoma a cellule squamose in situ, NAS	8832/3	Dermatofibrosarcoma, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS	8841/1	Angiomixoma
8071/3	Carcinoma a cellule squamose, cheratinizzante, NAS	8850/3	Liposarcoma, NAS
8072/3	Carcinoma squamocellulare a grandi cellule, non cheratinizzante, NAS	8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8083/3	Carcinoma a cellule squamose, basaloide	8910/3	Rabdomiosarcoma embrionale, NAS
8051/3	Carcinoma verrucoso, NAS	9581/3	Sarcoma alveolare delle parti molli
8077/2	Neoplasia squamosa intraepiteliale, grado III VIN III		
8090/3	Carcinoma basocellulare, NAS	Tumori melanocitari	
8120/3	Carcinoma a cellule transizionali, NAS	8720/3	Melanoma maligno, NAS
8140/3	Adenocarcinoma, NAS	Tumori miscellanei	
8200/3	Carcinoma adenoido cistico	8247/3	Carcinoma a cellule di Merkel
8500/3	Carcinoma duttale infiltrante, NAS	9071/3	Tumore del sacco vitellino
8542/3	Malattia di Paget extramammaria	9260/3	Sarcoma di Ewing
8560/3	Carcinoma adenosquamoso	9364/3	Tumore neuroectodermico periferico
Tumori degli annessi cutanei			
8400/3	Adenocarcinoma della ghiandola sudoripara		
8410/3	Adenocarcinoma sebaceo		

Apparato genitale femminile, altre sedi

Si ricorda la necessità di mantenere la registrazione delle neoplasie epiteliali della cute della regione genitale (epitelioma basocellulare e carcinoma a cellule squamose, con tutte le loro varianti), qualora il Registro ne abbia scelto l'esclusione per le altre sedi cutanee.

Neoplasie dell'apparato genitale maschile

Prostata

Rappresenta ormai la prima neoplasia per incidenza nel sesso maschile, con ampia variabilità territoriale in relazione alla diffusione del test dell'antigene prostatico specifico (PSA) nelle diverse popolazioni. Il forte aumento dell'incidenza in corso appare di fatto legato all'aumento della sensibilità diagnostica conseguente all'impiego del test, più che a una aumentata pressione dei fattori di rischio: la mortalità registra infatti da tempo una lieve ma costante tendenza alla diminuzione. In considerazione di ciò non sussistono motivazioni all'avvio di programmi di screening organizzato, come sostenuto dalla letteratura,¹⁸ ma può essere ugualmente richiesto ai Registri un monitoraggio a più alta definizione della casistica incidente, per la valutazione di impatto di procedure di screening spontaneo e della loro ricaduta sulla terapia e sulla prognosi dei pazienti. Si propongono pertanto una serie di variabili supplementari

per una migliore definizione qualitativa dell'incidenza (vedi **tabella 24**, pag. 89).

Per una migliore comprensione dei quadri clinici e delle informazioni presenti nella documentazione sanitaria si presentano alcune tabelle relative a TNM, stadiazione e grading sulla base del Gleason score (**tabelle 25-27**, pag. 90). E' da tenere presente che le regole ENCR 1999 consentono la diagnosi non microscopica di tumore prostatico maligno, riconoscendone il PSA come marker per valori superiori a 10 µg/l (10 ng/ml).¹⁹

Anche a seguito dell'evoluzione scientifica nel settore si ritiene che, in assenza di conferma istologica, il solo dato sul PSA sia insufficiente a confermare la diagnosi di carcinoma prostatico.²⁰ Il PSA aumenta qualora le strutture ghiandolari vengano danneggiate (tumore prostatico, infezioni, iperplasia prostatica benigna): è quindi estremamente sensibile ma poco specifico (**tabella 28**, pag. 91). Per aumentare la specificità diagnostica ci si può avvalere di parametri quali: la velocità di crescita annuale del PSA (PSA *velocity*, sospetta se $\geq 0,5$ ng/ml/anno, ove il PSA sia inferiore a 4 ng/ml; $\geq 0,75$ ng/ml/anno se il PSA è tra 4 e 10); la concentrazione del PSA rispetto al volume ghiandolare (PSA *density*); il rapporto del PSA rispetto all'età del paziente e il dosaggio del PSA libero (più è basso più è sospetto, con livelli di cut off al 10% e al 25%).²¹ Tuttavia il PSA rimane uno strumento importante per il follow up post trattamento e la prognosi del paziente, e in associazione all'esame clinico e al Gleason score per stabilire eventuali altri test e il trattamento più appropriato.

Tabella 24. Variabili aggiuntive da considerare per la registrazione dei tumori della prostata

Variabile	Descrizione
lateralità	lobo destro, lobo sinistro, entrambi i lobi
score Gleason I	score Gleason principale
score Gleason II	score Gleason secondario
grading	grading istopatologico: Gx, G1, G2, G3-4
invasione vascolare	assente, presente
invasione perineurale	assente, presente
PIN	assenza/presenza di neoplasia prostatica intraepiteliale
estensione tumore invasivo	❖ lobo destro fino al 50%; lobo destro oltre il 50% ❖ lobo sinistro fino al 50%; lobo sinistro oltre il 50% ❖ bilaterale
estensione extraprostatica	non valutabile; assente; lobo dx; lobo sx; entrambi i lobi
margini chirurgici	non valutabili; non interessati; lobo dx, lobo sx, entrambi i lobi
vescichette seminali	non presenti; non valutabili, non interessate; interessate
strutture adiacenti	non interessate; interessate
linfonodi pelvici esaminati	numero di linfonodi totali esaminati
linfonodi pelvici metastatici	numero di linfonodi metastatici
altri linfonodi	sede linfadenectomia
altri linfonodi esaminati	altri linfonodi totali esaminati
altri linfonodi metastatici	altri linfonodi metastatici
stadiazione intraoperatoria	effettuazione di linfadenectomia intraoperatoria
pT	codifica estesa TNM VI edizione, UICC 2002
pN	codifica estesa TNM VI edizione, UICC 2002
immunoistochimica stadio N	effettuazione di indagine immunoistochimica per stadiazione pN
data intervento chirurgico	data dell'intervento chirurgico principale
intervento chirurgico	tipo di intervento effettuato: ❖ agobiopsia unica ❖ agobiopsia multipla ❖ TURP (resezione transuretrale) ❖ nodulectomia ❖ prostatectomia ❖ prostatectomia laparoscopia robotica ❖ prostatectomia radicale ❖ ignoto
data terapia preoperatoria	data di inizio della terapia preoperatoria
tipo terapia preoperatoria	ignota, non effettuata, ormonoterapia, radioterapia

Per quanto detto sopra, i casi di sospetto clinico di carcinoma prostatico sulla base del solo dosaggio del PSA, non oggetto di conferma istologica, vanno considerati come casi NSE.

La classificazione morfologica potrà essere effettuata, in assenza di diagnosi istologica, solo se esplicitamente confermata dal clinico in termini di ulteriori accertamenti

ematocimici, clinici e con diagnostica per immagini, e potrà essere supportata dal codice di base diagnosi 2.

Pene, scroto e testicolo

Si ricorda la necessità di mantenere la registrazione delle neoplasie epiteliali della cute della regione genitale (epitelioma basocellulare e carcinoma a cellule squamo-

Tabella 25. Stadiazione TNM 2002 dei tumori della prostata – Differenza tra pT, cT e stadiazione M

cT	Descrizione	pT	
TX		il tumore primitivo non può essere definito	
T1		tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini	non applicabile
T1a		❖ tumore scoperto casualmente nel 5%, o meno, del tessuto asportato	non applicabile
T1b		❖ tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato	non applicabile
T1c		❖ tumore diagnosticato mediante agobiopsia (per esempio, a causa del PSA elevato)	non applicabile
T2		tumore limitato alla prostata (un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile o visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c)	T2
T2a		❖ tumore che interessa la metà o meno di un lobo	T2a
T2b		❖ tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi	T2b
T2c		❖ tumore che interessa entrambi i lobi	T2c
T3		tumore che si estende attraverso la capsula prostatica (l'invasione dell'apice prostatico o della capsula prostatica, ma non oltre, non è classificata come T3 ma come T2)	T3
T3a		❖ estensione extraprostatica (mono- o bilaterale)	T3a
T3b		❖ tumore che invade la/e vescichetta/e seminale/i	T3b
T4		tumore fisso che invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica	T4
MX I		a presenza di metastasi a distanza non può essere accertata	
M0		assenza di metastasi a distanza	
M1		metastasi a distanza	
M1a		❖ metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)	
M1b		❖ metastasi ossee	
M1c		❖ metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee	

Tabella 26. Rapporto tra grading istopatologico e Gleason score nei tumori della prostata

Grading	Descrizione	Gleason
GX	il grado di differenziazione non può essere accertato	
G1	ben differenziato (lieve anaplasia)	2-4
G2	moderatamente differenziato (moderata anaplasia)	5-6
G3-G4	scarsamente differenziato/indifferenziato (marcata anaplasia)	7-10

Tabella 27. Stadiazione clinica dei tumori della prostata

Stadio I	T1a	N0	M0	G1
Stadio II	T1a	N0	M0	G2, G3-4
	T1b	N0	M0	ogni G
	T1c	N0	M0	ogni G
	T1	N0	M0	ogni G
	T2	N0	M0	ogni G
Stadio III	T3	N0	M0	ogni G
Stadio IV	T4	N0	M0	ogni G
	ogni T	N1	M0	ogni G
	ogni T	ogni N	M1	ogni G

Tabella 28. Rischio di tumore prostatico in relazione al livello di PSA

PSA >2,5 ng/ml e ≤4,0 ng/ml	20-25%
PSA compreso tra 4,1 ng/ml e 9,9 ng/ml	30-35%
PSA ≥10 ng/ml	67%*

* il rischio aumenta se è documentato un incremento del PSA

se, con tutte le loro varianti), qualora il Registro ne abbia scelto l'esclusione per le altre sedi cutanee.

Neoplasie delle vie urinarie

Vescica e vie escretrici

Il tumore della vescica urinaria è una neoplasia molto frequente, in particolare nel sesso maschile.

Nell'area AIRTUM negli anni 1998-2002 ha rappresentato, tra i maschi, il 9% del totale delle diagnosi tumorali

e il 4,5% della mortalità neoplastica. Nelle femmine ha costituito invece il 2,7% dei casi incidenti e l'1,7% della mortalità. Per l'Italia la stima è di 19.313 nuovi casi diagnosticati ogni anno nei due sessi.²³

Il trend di incidenza è in aumento in entrambi i sessi, in particolare nelle classi d'età più avanzate, mentre la mortalità è in riduzione e la sopravvivenza relativa dimostra un modesto miglioramento.²⁴

L'elevata incidenza della neoplasia, la tendenza a modificarsi dei suoi andamenti temporali, la sua possibile origine professionale (stimata nel 17% dei casi),²⁵ danno immediatamente un'idea di quanto sia importante disporre di dati certi e confrontabili. Per ottenere tali dati, come già sottolineato nelle sezioni generali del manuale, è fondamentale attenersi a criteri rigorosi e standardizzati di registrazione e codificazione; per il cancro della vescica questo presenta alcune difficoltà, riconosciute ormai da tempo e inerenti principalmente alla storia naturale e alla nosografia di queste lesioni.²⁶⁻²⁸

Tabella 29. OMS: classificazione istologica dei tumori dell'apparato urinario e genitale maschile²²

Classificazione istologica dei tumori della prostata e delle vescichette seminali	
Tumori epiteliali	Tumori mesenchimali
8070/3 Carcinoma a cellule squamose, NAS	8830/3 Istiocitoma fibroso maligno
8082/3 Carcinoma linfoepiteliale	8890/3 Leiomioma, NAS
8120/3 Carcinoma a cellule transizionali, NAS	8900/3 Rhabdomyosarcoma, NAS
8140/3 Adenocarcinoma, NAS	9120/3 Emangiomasarcoma
8147/3 Adenocarcinoma a cellule basali	9150/1 Emangiopericitoma, NAS
8148/2 Neoplasia ghiandolare intraepiteliale, grado III PIN III	9220/3 Condrosarcoma, NAS
8201/3 Carcinoma cribriforme, NAS	9540/3 Tumore maligno delle guaine nervose periferiche
8230/3 Carcinoma solido, NAS	Tumori miscelanei
8260/3 Adenocarcinoma papillare, NAS	8310/3 Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8290/3 Adenocarcinoma ossifilo	8720/3 Melanoma maligno, NAS
8480/3 Adenocarcinoma mucinoso	8960/3 Nefroblastoma, NAS
8490/3 Carcinoma a cellule ad anello con castone	8963/3 Tumore rabdoide maligno
8500/3 Carcinoma duttale infiltrante, NAS	9061/3 Seminoma, NAS
8560/3 Carcinoma adenosquamoso	9071/3 Tumore del sacco vitellino
8572/3 Adenocarcinoma con metaplasia a cellule fusate	9081/3 Teratocarcinoma
Tumori neuroendocrini	9100/3 Coriocarcinoma, NAS
8041/3 Carcinoma a piccole cellule, NAS	Tumori epiteliali delle vescichette seminali
8240/3 Tumore carcinoide, NAS	8140/3 Adenocarcinoma, NAS
8574/3 Adenocarcinoma con differenziazione neuroendocrina	Tumori mesenchimali delle vescichette seminali
8680/1 Paragangioma, NAS	8830/3 Istiocitoma fibroso maligno
9500/3 Neuroblastoma, NAS	8850/3 Liposarcoma, NAS
Tumori stromali prostatici	8890/3 Leiomioma, NAS
8935/1 Tumore stromale, NAS	9120/3 Emangiomasarcoma
8935/3 Sarcoma stromale, NAS	9150/1 Emangiopericitoma, NAS
	Tumori miscelanei delle vescichette seminali
	9100/3 Coriocarcinoma, NAS

Problemi di registrazione

Oltre il 90% dei tumori vescicali sono carcinomi a cellule di transizione che derivano dall'urotelio e che possono presentarsi come neoplasie piane o, più spesso, con architettura papillare; nel 6-8% dei casi si tratta invece di tumori squamosi e nel 2% di adenocarcinomi (morfologie che non presentano difficoltà di registrazione).²⁹

Gli adenocarcinomi possono originare dai residui del-

l'uraco oppure da aree di metaplasia dell'epitelio transizionale a seguito di irritazioni croniche.³⁰

I problemi di registrazione dei tumori uroteliali derivano dal succedersi nel tempo di numerose classificazioni diverse, dalla peculiare storia naturale del tumore – caratterizzato dalla tendenza a recidivare – e dalla presenza di una fase di sviluppo intraepiteliale. Tale fase, nelle forme papillari, non è sempre perfettamente distinguibile da quella invasiva, anche perché talvolta la diagnosi è posta

Tabella 30. OMS: classificazione istologica dei tumori dell'apparato urinario e genitale maschile²²

Classificazione istologica dei tumori del pene	
Tumori maligni epiteliali	Precursori
8041/3 Carcinoma a piccole cellule, NAS	8077/2 Neoplasia squamosa intraepiteliale, grado III
8050/3 Carcinoma papillare, NAS	8080/2 Eritroplasia di Queyrat
8051/3 Carcinoma verrucoso, NAS	8081/2 Malattia di Bowen
8070/3 Carcinoma a cellule squamose, NAS	8542/3 Malattia di Paget extramammaria
8074/3 Carcinoma squamocellulare, a cellule fusate	
8083/3 Carcinoma a cellule squamose, basaloide	Tumori melanocitari
8090/3 Carcinoma basocellulare, NAS	8720/3 Melanoma maligno, NAS
8247/3 Carcinoma a cellule di Merkel	
8310/3 Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS	
8410/3 Adenocarcinoma sebaceo	
8560/3 Carcinoma adenosquamoso	

Classificazione istologica dei tumori del testicolo	
Tumori a cellule germinali	
9064/2 Cellule germinali maligne intratubulari	8640/1 Tumore a cellule di Sertoli, NAS
Forme pure	8640/3 Carcinoma a cellule di Sertoli
9061/3 Seminoma, NAS	8642/1 Tumore a cellule di Sertoli, calcificante a grandi cellule
9063/3 Seminoma spermatocitico	8650/1 Tumore a cellule di Leydig, NAS
9070/3 Carcinoma embrionale, NAS	8650/3 Tumore a cellule di Leydig, maligno
9071/3 Tumore del sacco vitellino	9073/1 Gonadoblastoma
9080/3 Teratoma maligno, NAS	Tumori miscelanei
9084/3 Teratoma con trasformazione maligna	8240/3 Tumore carcinoide, NAS
9100/3 Coriocarcinoma, NAS	8380/3 Adenocarcinoma endometrioido, NAS
9104/1 Tumore trofoblastico in sede d'impianto placentare	8441/3 Cistoadenocarcinoma sieroso, NAS
Forme miste	8442/1 Cistoadenoma sieroso, a malignità borderline
9081/3 Teratocarcinoma	8470/3 Cistoadenocarcinoma mucinoso, NAS
9085/3 Tumore a cellule germinali, misto	8680/1 Paraganglioma, NAS
9101/3 Coriocarcinoma associato ad altri elementi delle cellule germinali	8960/3 Nefroblastoma, NAS
Tumori dello stroma gonadico	Tumori dei dotti deferenti e della rete testis
Forme pure	8140/3 Adenocarcinoma, NAS
8590/3 Tumore dei cordoni sessuali e dello stroma gonadico, maligno	Tumori delle strutture paratesticolari
8591/1 Tumore dei cordoni sessuali e dello stroma gonadico, non compl. differenziato	8140/3 Adenocarcinoma, NAS
8592/1 Tumore dei cordoni sessuali e dello stroma gonadico, forme miste	8806/3 Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde
8620/1 Tumore a cellule della granulosa, tipo adulto	9050/3 Mesotelioma maligno
8622/1 Tumore a cellule della granulosa, giovanile	

su minuti frammenti bioptici su cui può essere difficile stabilire con sicurezza l'invasività o meno della lesione. Questo problema in passato è stato molto enfatizzato e, nella convinzione che per molti Registri tumori fosse impossibile ottenere informazioni esaurienti sull'invasività dei tumori transizionali, ha portato a includere nelle casistiche di incidenza tutti i tumori dell'epitelio di transizione, anche le forme benigne e quelle a comportamento incerto e *in situ*.

In realtà, l'impossibilità di definire l'infiltrazione del tumore all'esame istologico riguarda una percentuale piccola di tumori uroteliali: tra i casi diagnosticati negli anni 1993-1994 da un pool di Registri tumori italiani questa quota è risultata del 9,6%, con una tendenza alla diminuzione in anni più recenti.³¹ A Torino, tra i casi registrati a partire dal 2000, risulta inferiore al 7%. Si tratta quindi di un falso problema, almeno per i Registri che hanno la possibilità di consultare il referto istologico completo, ma può ancora rappresentare una difficoltà per i Registri completamente o parzialmente automatizzati, che ricevono solo dati codificati.

La pratica di includere in incidenza tutti i tumori transizionali, interrotta nella sesta edizione di *Cancer incidence in five continents*, è stata poi ripresa perché non vi era certezza di una corretta codifica da parte di molti Registri e viene tuttora seguita, anche per evidenti motivi di continuità nella valutazione dei trend.³² Di per sé questa consuetudine non rappresenterebbe affatto un problema, in quanto i tassi di incidenza così ottenuti non rappresentano una sovrastima dei tumori infiltranti della vescica, ma la misura del rischio complessivo per tumore vescicale, *in situ* o infiltrante: tuttavia è necessario che sia sempre possibile distinguere i casi di tumore invasivo, soprattutto per il corretto calcolo della sopravvivenza, che solo su questi deve essere valutata. E' pertanto indispensabile che i casi siano correttamente classificati e codificati, ma è proprio sulle modalità di classificazione che si verificano ampie differenze di comportamento tra Registri, al punto da inficiare la confrontabilità dei dati di sopravvivenza e di produrre una sovrastima che nella casistica italiana citata è risultata del 12%.

Per superare queste difficoltà è necessario che i Registri italiani raggiungano un'uniformità di comportamento.

Classificazioni

Esistono molte classificazioni dei tumori uroteliali della vescica; qui si riportano le due ufficializzate dall'Organizzazione mondiale della sanità con la pubblicazione nei cosiddetti «libri blu» della serie della classificazione dei tumori: la classificazione storica *WHO 1973*³³ e la più aggiornata *WHO 2004*³⁴ che ha recepito la classificazione WHO/ISUP del 1998³⁵ (vedi riquadro di fianco).

Nell'attività di registrazione ci si può trovare anche di fronte a diagnosi descrittive o formulate sulla base di altre classificazioni; per ovviare a queste situazioni controver-

se l'ENCR ha programmato una revisione, ancora in corso alla data della stesura di questo Manuale (vedi *Newflash ENCR*, novembre 2005; www.enccr.com/fr/flash15_en.pdf) delle raccomandazioni 1995, che comunque sono di seguito riportate.

Raccomandazioni ENCR (1995)

Stabiliscono che:

- ◆ tutti i tumori della vescica devono essere registrati, qualsiasi sia il tipo istologico e il livello di invasione;
- ◆ la codifica del comportamento deve tenere conto sia della definizione anatomopatologica sia dell'estensione dell'invasione, pertanto è indispensabile avere accessi ai referti di ogni esame istologico;
- ◆ va attribuito codice di comportamento /1 ai tumori papillari uroteliali di basso grado con istologia normale o lievemente atipica, non invasivi, che nelle varie classificazioni possono essere chiamati:
 - ◆ papillomi benigni o semplici
 - ◆ tumore uroteliale papillare
 - ◆ carcinoma di stadio 1 (Broders)
 - ◆ carcinoma papillare ben differenziato (Jewett)
 - ◆ carcinoma di grado 1 (WHO 1973)
 - ◆ classe I e II (CHOME)

e che non dimostrino nessuna invasione;

- ◆ va attribuito codice di comportamento /2 ai tumori uroteliali sia papillari di alto grado sia piani che pre-

CLASSIFICAZIONI OMS DEI TUMORI UROTELIALI DELLA VESCICA

OMS 1973

Tumori papillari uroteliali

- ❖ Papilloma
- ❖ Carcinoma di grado 1
- ❖ Carcinoma di grado 2
- ❖ Carcinoma di grado 3

OMS 2004

Neoplasie uroteliali non invasive

- ❖ Iperplasia (piana e papillare)
- ❖ Atipia reattiva
- ❖ Atipia di incerto significato
- ❖ Displasia uroteliale (neoplasia intrauroteliale di basso grado)
- ❖ Carcinoma uroteliale in situ (neoplasia intrauroteliale di alto grado)
- ❖ Papilloma uroteliale
- ❖ Papilloma uroteliale invertito
- ❖ Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno
- ❖ Carcinoma uroteliale papillare non invasivo di basso grado
- ❖ Carcinoma uroteliale papillare non invasivo di alto grado

Neoplasie uroteliali invasive

- ❖ con invasione della lamina propria
- ❖ con invasione della *muscularis mucosae*

sentino mitosi e cellule più spiccatamente atipiche che nella categoria precedente e che non dimostrano nessuna invasione;

- ◆ va attribuito codice di comportamento /3 ai tumori che presentano infiltrazione, qualsiasi sia la definizione anatomopatologica;
- ◆ nei casi particolari si deve codificare:
 - ◆ 8010/2 i carcinomi *in situ* che dimostrano una chiara anaplasia dell'epitelio senza la formazione di strutture papillari e senza invasione;
 - ◆ /1 i tumori in cui l'esame istologico indica l'esistenza di un tumore ma non è possibile definire sul campione esaminato il grado di malignità;
 - ◆ 8000/0 i tumori senza conferma istologica clinicamente benigni;
 - ◆ 8000/1 i tumori senza conferma istologica di incerto comportamento clinico;
 - ◆ 8000/3 i tumori senza conferma istologica clinicamente maligni;

A tali indicazioni va aggiunta una precisazione al caso, tutt'altro che infrequente, in cui l'unico livello di informazione morfologica è dato da una citologia urinaria positiva per cellule neoplastiche: fermo restando che il comportamento da attribuire è /1, si ritiene opportuno procedere per l'individuazione della sede come segue:

- ◆ il caso dovrà essere seguito nel tempo per una migliore definizione diagnostica;
- ◆ se un'altra indagine (radiologia, endoscopia, ECT) ha documentato una lesione macroscopica in una sede specifica, si attribuirà il codice topografico specifico;

- ◆ in caso contrario verrà attribuito il codice topografico C68.9 (Apparato urinario, NAS).

Tumori vescicali multipli

Un altro importante capitolo che riguarda i tumori della vescica e, più in generale, l'epitelio transizionale, è quello sulla molteplicità tumorale.

Al riguardo va detto che le regole IARC in vigore fino alla pubblicazione dell'ICD-O 3 stabilivano di considerare diversi i tumori insorgenti in due organi distinti, considerando come organo quello definito dalla terza cifra dell'ICD. Secondo questa regola, nel caso di un tumore della vescica e di uno in altra regione dell'apparato urinario (es: pelvi renale) andavano considerati multipli in quanto il codice topografico della vescica era 188 (poi C67) e quello della pelvi era 189.1 (poi C65). Le nuove regole invece inseriscono tutte le vie urinarie (pelvi, uretere, vescica e altri organi urinari) tra le sedi che vanno considerate uniche ai fini della molteplicità tumorale, stabilendo che, in caso di neoplasie metacrone, si registri quella insorta per prima e che in caso di tumori sincroni si utilizzi il codice C68.9 (Altri e non specificati organi urinari).³⁶ Questa modifica, che senza dubbio è più che giustificata dal punto di vista biologico e clinico, rischia di cambiare i tassi di incidenza per i tumori dell'apparato urinario, provocandone una diminuzione artificiosa e rendendo più difficile, se non se ne tiene debito conto, l'interpretazione dei trend. L'unico modo per poter misurare l'entità delle variazioni (e, di conseguenza, poter valutare il reale andamento dei trend) è continuare a registrare i tumori come in passa-

Tabella 31 OMS: classificazione istologica dei tumori delle vie urinarie²²

Tumori uroteliali		Neoplasie ghiandolari	
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS	8140/3	Adenocarcinoma, NAS
8031/3	Carcinoma a cellule giganti	8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8082/3	Carcinoma linfoepiteliale	8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8120/0	Papilloma a cellule transizionali, benigno	8490/3	Carcinoma a cellule ad anello con castone
8120/2	Carcinoma a cellule transizionali <i>in situ</i>	Tumori neuroendocrini	
8120/3	Carcinoma a cellule transizionali, NAS	8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
8121/0	Papilloma schneideriano, NAS	8240/3	Tumore carcinoide, NAS
8122/3	Carcinoma a cellule transizionali fusate	8680/1	Paraganglioma, NAS
8130/1	Neoplasia a cellule transizionali, papillare, a basso potenziale di malignità	Tumori melanocitari	
8130/2	Carcinoma a cellule transizionali, papillare, non invasivo	8720/3	Melanoma maligno, NAS
8130/3	Carcinoma a cellule transizionali, papillare	Tumori mesenchimali	
8131/3	Carcinoma a cellule transizionali, micropapillare	8830/3	Istiocitoma fibroso maligno
Neoplasie squamose		8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8051/3	Carcinoma verrucoso, NAS	8900/3	Rabdomiosarcoma, NAS
8052/3	Carcinoma a cellule squamose, papillare	9120/3	Emangiosarcoma
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS	9180/3	Osteosarcoma, NAS
		Tumori emolinfopoietici	
		9731/3	Plasmocitoma, NAS

Tabella 32. OMS: classificazione istologica dei tumori del rene²²

Tumori delle cellule renali	
8260/3	Adenocarcinoma papillare, NAS
8310/3	Adenocarcinoma a cellule chiare, NAS
8312/3	Carcinoma a cellule renali, NAS
8317/3	Carcinoma a cellule renali, tipo cromofobo
8319/3	Carcinoma dei dotti collettori
Tumori metanefrici	
8935/1	Tumore stromale, NAS
Tumori nefroblastici	
8959/1	Nefroblastoma cistico parzialmente differenziato
8960/3	Nefroblastoma, NAS
Tumori mesenchimali	
8830/3	Istiocitoma fibroso maligno
8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8900/3	Rabdomiosarcoma, NAS
8960/1	Nefroma mesoblastico
8963/3	Tumore rabdoide maligno
8964/3	Sarcoma a cellule chiare

9120/3	Emangiosarcoma
9150/1	Emangiopericitoma, NAS
9180/3	Osteosarcoma, NAS
Tumori misti mesenchimali ed epiteliali	
8959/0	Nefroma cistico benigno
9040/3	Sarcoma sinoviale, NAS
Tumori neuroendocrini	
8240/3	Tumore carcinoide, NAS
8246/3	Carcinoma neuroendocrino, NAS
9364/3	Tumore neuroectodermico periferico
9500/3	Neuroblastoma, NAS
Tumori emolinfopoietici	
9731/3	Plasmocitoma, NAS
Tumori a cellule germinali	
9080/1	Teratoma, NAS
9100/3	Coriocarcinoma, NAS

to, e calcolare le differenze di incidenza che si ottengono utilizzando le due diverse regole. Si potranno sempre, poi, escludere o meno (a seconda del tipo di studi) i secondi tumori, possibilmente applicando lo stesso criterio all'insieme della casistica. In tali casi si potrà utilizzare per i tumori successivi al primo il codice specifico "X" della variabile "TIPO CASO" (vedi Cap. 2: il codice "X" esprime i casi esclusi in applicazione delle Regole IARC 2004).

Analogamente si dovrà procedere quando il primo tumore vescicale è a comportamento /1 o /2 e in epoche successive viene rilevato un tumore con invasività certa. Questo secondo tumore dovrà essere registrato (e considerato a seconda dei criteri dei vari report), ma non dovranno essere variate morfologia e data di incidenza del primo caso. Ovviamente non sarà necessario registrare ulteriori recidive (invasive o meno) della neoplasia infiltrante vescicale (mentre andranno registrate con gli stessi criteri le neoplasie uroteliali insorte in altri distretti urinari: pelvi renale, uretere, uretra).

Conclusioni e suggerimenti

- ◆ Tutti i tumori della vescica vanno registrati.
- ◆ I Registri devono consultare sempre, per queste neoplasie, l'intera diagnosi istologica. Nel referto, infatti, l'informazione sull'invasività del tumore, di grande rilevanza prognostica, è sempre riferita, o esplicitamente o sotto forma di pT o nell'ambito della descrizione mi-

croscopica; in più, nei casi in cui, per le condizioni del prelievo, non sia possibile definire se la neoplasia è infiltrante, questo è sempre detto molto chiaramente.

- ◆ I Registri che non hanno la possibilità di accedere alla diagnosi in chiaro devono dichiararlo e devono poter verificare, almeno a campione, che i dati codificati che ricevono siano corretti. In caso di dubbio sembra opportuno che i dati così ottenuti siano inclusi nell'elaborazione nazionale solo per l'incidenza, ma non per la sopravvivenza, che potrebbe essere sovrastimata.
- ◆ E' importante tenere presente che, nonostante l'apparente complessità e l'abbondanza di classificazioni, il corretto atteggiamento da tenere nella codifica morfologica dei tumori uroteliali in realtà si basa su due informazioni molto semplici, cioè:
 - ◆ che la neoplasia sia piana o papillare (codice morfologico rispettivamente 8120 e 8130);
 - ◆ che la neoplasia sia invasiva (pT 1 o più: codice di comportamento/3), o non invasiva (pTA o pTis: codici di comportamento /1 o /2).
- ◆ Naturalmente, è necessario armonizzare al codice di comportamento anche i codici ICD 9 e ICD 10, ricordando le corrispondenze:

Codice di comportamento	Codice ICD 9	Codice ICD 10
/1	236.7	D41.4
/2	233.7	D09.0
/3	188.	C67.

- ◆ Per quanto riguarda le pubblicazioni collaborative, è prudente pubblicare i dati pooled di sopravvivenza con e senza quella dei tumori vescicali, come è già stato fatto in passato.³⁷ Questo perché il tumore della vescica è una neoplasia ad alta incidenza e perciò eventuali differenze ingiustificate nei tassi di sopravvivenza per la neoplasia specifica potrebbero inficiare la solidità delle stime di sopravvivenza per il complesso dei tumori.
- ◆ Per i trend di incidenza è opportuno applicare le nuove regole sulla molteplicità tumorale all'intero database AIRTUM in maniera da non alterare artificialmente gli andamenti, ed esplicitando molto bene che eventuali disallineamenti con le pubblicazioni precedenti sono da attribuirsi a questo motivo.

Rene

Le neoplasie del parenchima renale danno maggiori difficoltà diagnostiche rispetto a quelle delle vie escretrici (tra cui la pelvi renale), che presentano generalmente sintomi precoci. Sono diagnosticate spesso in corso di indagini ecografiche o radiografiche effettuate per altri motivi e in alcuni casi attraverso la comparsa di metastasi.

Neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico e tumori intracranici-intrassiali

Casi da registrare

Si raccomanda la registrazione di tutte le forme **intracraniche** e **intraspinali**, indipendentemente dal loro comportamento biologico (benigno, a comportamento incerto, maligno), secondo le raccomandazioni internazionali ENCR, fermo restando che le sole lesioni a comportamento maligno rientrano nell'analisi di incidenza di *Cancer incidence in five continents*, come da criteri individuati a partire dalla VII edizione.

Le ragioni principali di questo comportamento sono:

- ◆ la difficoltà di distinguere le neoplasie benigne dalle maligne sulla base dei soli sintomi;
- ◆ tutti i tumori cerebrali e spinali producono generalmente gravi effetti clinici, indipendentemente dalla malignità biologica, e comportano un approccio chirurgico per la loro asportazione;
- ◆ sindromi cliniche associate ad alcuni tumori benigni (meningiomi, tumori dell'ipofisi) possono rivestire particolare interesse;
- ◆ alcuni tumori (es: astrocitomi) progrediscono da forme a basso grado (a prognosi migliore) a forme ad alto grado durante il loro decorso.

La registrazione riguarda perciò le seguenti neoplasie, indipendentemente dal comportamento:

- ◆ neoplasie del sistema nervoso centrale (cervello e midollo);
- ◆ neoplasie dei nervi intracranici, nel tratto endocrani-

co e/o intradurale; per i nervi ottico e acustico va considerato tutto il loro decorso fino all'organo di senso periferico, compreso quest'ultimo;

- ◆ neoplasie delle radici spinali, quando la loro localizzazione sia intradurale (da classificare come sede con la corrispondente sede del midollo spinale);
- ◆ neoplasie delle meningi encefaliche e spinali;
- ◆ neoplasie delle ghiandole endocrine intracraniche (ipofisi, epifisi, dotto craniofaringeo, glomo carotideo in localizzazione intracranica/intraossea);
- ◆ linfomi extranodali in sede intracranica e intraspinale;
- ◆ neoplasie delle parti molli e ossee, a sviluppo endocranico o endospinale, con le seguenti eccezioni:
 - ◆ angiomi spider, angiomatosi, linfangiomatosi, e in genere le forme congenite, presenti alla nascita, di tali patologie;
 - ◆ malattia di Von Recklinghausen senza localizzazioni endocraniche (per le forme con prima diagnosi in sedi periferiche e successiva diagnosi di localizzazione endocranica, la data di incidenza sarà quella della prima evidenza di localizzazione endocranica);
 - ◆ lesioni francamente non tumorali, quali cisti, aneurismi, lesioni da sclerosi tuberosa ecc.; in presenza di dubbio diagnostico con diagnosi differenziale aperta con queste patologie, è consigliabile mantenere il caso come NSE;
 - ◆ lesioni ossee da malattie sistemiche (es: mieloma multiplo) o da metastasi di neoplasia a sede sconosciuta (da codificare C80.9).

Occorre tenere presente che molte neoplasie endocraniche sono reperite come sospetto clinico sulla base della sola diagnosi per immagini, senza conferme istologiche. Talora l'iter degli ammalati comporta una diagnosi ambulatoriale e un profilo assistenziale senza ospedalizzazione, con ricorso a cure palliative domiciliari o in hospice. Occorre inoltre porre attenzione a possibili falsi positivi che si hanno per errata classificazione tra tumori primitivi multifocali e metastasi (necessità di verificare la storia clinica precedente). In questa categoria dovrebbero quindi reperirsi diversi casi NSE o DCI. E' perciò raccomandabile l'accesso a fonti informative di diagnosi per immagini, tra cui sono essenziali TC e RMN (possibilmente con indagini contrastografica) e di cure palliative.

Si ricordano, per completezza, i casi in cui in assenza di dati istologici è possibile codificare la morfologia del tumore in base alla linea guida ENCR 1999:

- ◆ gliomi M-9380/3 del tronco cerebrale, sulla base di diagnosi per immagini;
- ◆ astrocitoma subependimale a cellule giganti, sulla base di diagnosi per immagini esclusivamente in pazienti con sclerosi tuberosa;
- ◆ meningiomi, sulla base di diagnosi per immagini;
- ◆ melanoma dell'occhio, sulla base di diagnosi per immagini e/o giudizio clinico (si ricorda che per tale nosologia è raccomandata la consultazione degli elenchi

Tabella 33. Regole ICD-O per la registrazione del grado dei tumori del SNC

Istotipi da codificare	Grado OMS	Codice ICD-O	Codice comportamento ICD-O (V cifra)
Neoplasie astrocitarie (astrocitomi)	I	9384	1
subependimale, a cellule giganti	I	9421	1
pilocitico	II	9400	3
basso grado	II-III	9424	3
xantastrocitoma pleomorfo	III	9401	3
anaplastico	IV	9440	3
glioblastoma			
Oligodendrogliomi	II	9450	3
basso grado	III	9451	3
anaplastici			
Oligoastrocitomi	II	9382	3
basso grado	III	9382	3
anaplastici			
Tumori ependimali (ependimomi)			
subependimoma	I	9383	1
mixopapillare	I	9394	1
basso grado	II	9391	3
anaplastico	III	9392	3
Tumore dei plessi corioidei			
papilloma	I	9390	0
carcinoma	III-IV	9390	3
Tumori neuronali/gliali			
gangliocitoma	I	9492	0
ganglioglioma	I-II	9505	1
ganglioglioma anaplastico	III	9505	3
ganglioglioma desmoplastico infantile	I	9412	1
tumore neuroepiteliale disembrionoplastico	I	9413	0
neurocitoma centrale	I	9506	1
Tumori pineali			
pineocitoma	II	9361	1
tumore pineale parenchimale a diff. intermedia	III-IV	9362	3
pinealoblastoma	IV	9362	3
Tumori embrionali			
medulloblastoma	III	9470	3
altri PNET	III	9473	3
medulloepitelioma	III	9501	3
neuroblastoma	III	9500	3
ependimoblastoma	III	9392	3
Tumori dei nervi craniali e spinali			
schwannoma	I	9560	0
tumore maligno delle guaine nervose periferiche	III-IV	9540	3
Tumori meningei			
meningioma	I	9530	0
meningioma atipico	II	9539	1
meningioma papillare	II-III	9538	3
emangiopericitoma	II-III	9150	3
meningioma anaplastico	III	9530	3

Tabella 34. OMS: classificazione istologica dei tumori del sistema nervoso³⁸

Tumori del neuroepitelio

Tumori astrocitici

9384/1	Astrocitoma subependimale a cellule giganti
9400/3	Astrocitoma, NAS
9401/3	Astrocitoma anaplastico
9410/3	Astrocitoma protoplasmatico
9411/3	Astrocitoma gemistocitico
9420/3	Astrocitoma fibrillare
9421/1	Astrocitoma pilocitico
9424/3	Xantastrocitoma pleomorfo
9440/3	Glioblastoma, NAS
9441/3	Glioblastoma a cellule giganti
9442/3	Gliosarcoma

Tumori oligodendrogliali

9450/3	Oligodendroglioma, NAS
9451/3	Oligodendroglioma anaplastico

Gliomi misti

9382/3	Glioma misto
--------	--------------

Tumori ependimali

9383/1	Glioma subependimale
9391/3	Ependimoma, NAS
9392/3	Ependimoma anaplastico
9393/3	Ependimoma papillare
9394/1	Ependimoma mixopapillare

Tumori dei plessi corioidei

9390/0	Papilloma dei plessi corioidei, NAS
9390/3	Carcinoma dei plessi corioidei

Tumori gliali di incerta origine

9381/3	Gliomatosi cerebrale
9430/3	Astroblastoma
9444/1	Glioma cordoide

Tumori neuronali e misti gliali-neuronali

8680/1	Paraganglioma, NAS
--------	--------------------

9412/1	Astrocitoma desmoplastico infantile
9413/0	Tumore neuroepitelale disembrionoplastico
9492/0	Gangliocitoma
9493/0	Gangliocitoma displastico del cervelletto (Lhermitte-Duclos)
9505/1	Ganglioglioma, NAS
9505/3	Ganglioglioma anaplastico
9506/1	Neurocitoma centrale

Tumori neuroblastici

9500/3	Neuroblastoma, NAS
9522/3	Neuroblastoma olfattorio
9523/3	Neuroepitelioma olfattorio

Tumori della ghiandola pineale

9361/1	Pineocitoma
9362/3	Pineoblastoma

Tumori embrionali

9392/3	Ependimoma anaplastico
9501/3	Medulloepitelioma, NAS
9470/3	Medulloblastoma, NAS
9471/3	Medulloblastoma desmoplastico nodulare
9472/3	Medullomioblastoma
9473/3	Tumore neuroectodermico primitivo, NAS - PNET
9474/3	Medulloblastoma a grandi cellule
9490/3	Ganglioneuroblastoma
9500/3	Neuroblastoma, NAS
9508/3	Tumore teratoide/rabdoide atipico

Tumori dei nervi periferici

9540/0	Neurofibroma, NAS
9540/3	Tumore maligno delle guaine nervose periferiche - MPNST
9550/0	Neurofibroma plessiforme
9560/0	Neurilemmoma, NAS
9571/0	Perineurioma, NAS



dei pazienti trattati all'estero, in quanto una terapia fondamentale è costituita dal trattamento con acceleratore a positroni);

- ◆ melanoma del SNC sulla base di diagnosi per immagini e/o giudizio clinico;
- ◆ craniofaringiomi, sulla base di diagnosi per immagini;
- ◆ neoplasie ipofisarie, sulla base di diagnosi per immagini associate ad alterazioni ormonali specifiche;
- ◆ linfomi NAS (M-9590/3) sulla base di diagnosi per immagini di esclusiva localizzazione cerebrale.

In presenza di diagnosi di certezza formulate dal clinico sulla base delle migliori tecniche di diagnosi per immagini (cioè quando non esista alcun dubbio di diagnosi differenziale), si ritiene raccomandabile indicare la morfologia individuata con codice base diagnosi 2 (principio di non denegazione della diagnosi).

Analogamente, in presenza di diagnosi di certezza di neoplasia gliale maligna, formulata con le migliori tecniche di diagnosi per immagini, con dubbio di diagnosi differenziale tra glioblastoma, astrocitoma e oligoastrocitoma, si ritiene raccomandabile adottare la morfologia M-9380/3 (Glioma, NAS) con codice base diagnosi 2.

Quando la diagnosi di certezza si riferisce invece alla ripartizione tra "neoplasia della serie gliale" vs "neoplasie non gliale", non è possibile esprimere un giudizio finale sulla morfologia e pertanto va indicato un codice morfologico M-8000.

Per quanto riguarda il comportamento biologico, ci si deve invece attenere al giudizio clinico-radiologico, dato che anche i tumori benigni o borderline possono portare al decesso.

Infine, si ricorda che per i tumori benigni non esiste il gra-

Tumori delle meningi**Tumori delle cellule meningeali**

9530/0	Meningioma, NAS
9530/3	Meningioma maligno
9531/0	Meningioma meningeale
9532/0	Meningioma fibroso
9533/0	Meningioma psammomatoso
9534/0	Meningioma angiomatoso
9537/0	Meningioma transizionale
9538/1	Meningioma a cellule chiare
9538/3	Meningioma papillare
9539/1	Meningioma atipico

Tumori mesenchimali non meningeali

8810/3	Fibrosarcoma, NAS
8815/0	Tumore fibroso solitario
8830/3	Istiocitoma fibroso maligno
8850/0	Lipoma, NAS
8850/3	Liposarcoma, NAS
8861/0	Angiolipoma, NAS
8880/0	Ibernoma
8890/0	Leiomioma, NAS
8890/3	Leiomiomasarcoma, NAS
8900/0	Rabdomioma, NAS
8900/3	Rabdomiosarcoma, NAS
9120/0	Emangioma, NAS
9120/3	Emangiosarcoma
9133/1	Emangioendoteloma epitelioide, NAS
9140/3	Sarcoma di Kaposi
9150/1	Emangiopericitoma, NAS
9180/0	Osteoma, NAS
9180/3	Osteosarcoma, NAS
9220/0	Condroma, NAS
9220/3	Condrosarcoma, NAS
9210/0	Osteocondroma

Lesioni melanocitiche primitive

8720/3	Melanoma maligno, NAS
8728/0	Melanocitosi diffusa
8728/1	Melanocitoma meningeo
8728/3	Melanomatosi meningeo

Tumori di incerta istogenesi

9161/1	Emangioblastoma
--------	-----------------

Tumori emolinfopoietici

9590/3	Linfoma maligno, NAS
9731/3	Plasmocitoma, NAS
9930/3	Sarcoma mieloido (vedere anche M-9861/3)

Tumori a cellule germinali

9064/3	Germinoma
9070/3	Carcinoma embrionale, NAS
9071/3	Tumore del sacco vitellino
9080/1	Teratoma, NAS
9080/0	Teratoma benigno
9084/3	Teratoma con trasformazione maligna
9085/3	Tumore a cellule germinali, misto
9100/3	Coriocarcinoma, NAS

Tumori della regione sellare

9350/1	Craniofaringioma
9351/1	Craniofaringioma adamantinomatoso
9352/1	Craniofaringioma papillare
9582/0	Tumore a cellule giganti della regione sellare

ding, motivo per cui alla variabile relativa va apposto il valore "9" (non noto o non applicabile).

Nelle analisi di incidenza e nella reportistica, ogni Registro dovrà differenziare le diverse neoplasie in base al codice di comportamento, onde poter confrontare al meglio le diverse casistiche, soprattutto per evitare artefatti nei confronti tra Registri e differenze ingiustificate nelle successive analisi di sopravvivenza.

Grado di malignità OMS

La registrazione del grado, ancorché non indispensabile, è tuttavia importante nelle neoplasie del Sistema nervoso centrale poiché è essenziale nell'interpretazione dei dati di decorso clinico. L'uso della nuova classificazione OMS dei tumori cerebrali risolve la maggior parte dei problemi di determinazione del grado tumorale, dal momen-

to che il grado è in molti casi implicito nell'istotipo tumorale (ICD-O 3).

Grado I: si tratta di tumori con basso indice proliferativo, frequentemente ben delimitati e con possibilità di terapia chirurgica risolutiva (es: astrocitoma pilocitico).

Grado II: tumori generalmente infiltranti a basso indice mitotico ma potenzialmente recidivanti. Alcuni di essi tendono a progredire verso lesioni a più alto grado di malignità (es: astrocitomi ben differenziati, oligodendrogliomi ed ependimomi).

Grado III: evidenza istologica di malignità, generalmente sotto forma di attività mitotica, aspetti francamente infiltrativi e caratteri anaplastici.

Grado IV: presenza di attività mitotica, tendenza alla necrosi, rapida evoluzione della malattia sia prima sia dopo la terapia chirurgica.

Si noti come queste definizioni non corrispondano alle indicazioni generali per il grading contenute nelle regole ICD-O per la codifica della sesta cifra di morfologia, che fanno invece riferimento primariamente al grado di differenziazione cellulare. Per i tumori del SNC, tuttavia, le regole ICD-O 3 propongono una registrazione del grado attraverso i criteri espressi in **tabella 33** (pag. 97).

Neoplasie delle ghiandole endocrine

Ipofisi

Tabella 35. OMS: classificazione istologica dei tumori delle ghiandole endocrine³⁹ – Ipofisi

Adenomi	
8272/0	Adenoma ipofisario, NAS
8272/1	Adenoma ipofisario, atipico
Carcinoma	
8272/3	Carcinoma ipofisario, NAS

Tiroide, paratiroidi

Tabella 36. OMS: classificazione istologica dei tumori delle ghiandole endocrine³⁹ – Tiroide e paratiroidi

Carcinomi della tiroide	
8020/3	Carcinoma indifferenziato, NAS
8070/3	Carcinoma a cellule squamose, NAS
8260/3	Adenocarcinoma papillare, NAS
8330/3	Adenocarcinoma follicolare, NAS
8345/3	Carcinoma midollare con stroma amiloide
8346/3	Carcinoma misto midollare-follicolare (C73.9)
8430/3	Carcinoma mucoepidermoide
8480/3	Adenocarcinoma mucinoso
8588/3	Tumore epiteliale a cellule fuse con elementi timo-simili - SETTLE
8589/3	Carcinoma con evidenza di elementi timo-simili - CASTLE
Altri tumori della tiroide	
9080/1	Teratoma, NAS
8580/1	Timoma, NAS
9120/3	Emangiosarcoma
8693/1	Paraganglioma extrasurrenale, NAS
9758/3	Sarcoma a cellule dendritiche follicolare
9751/1	Istiocitosi a cellule di Langerhans, NAS
Tumori delle paratiroidi	
8140/3	Adenocarcinoma, NAS

Pancreas endocrino

Tabella 37. OMS: classificazione istologica dei tumori delle ghiandole endocrine³⁹ – Pancreas endocrino

Tumori endocrini ben differenziati	
8150/1	Tumore a cellule insulari, NAS
8150/3	Carcinoma a cellule insulari
8151/1	Insulinoma, atipico
8151/3	Insulinoma maligno
8152/1	Glucagonoma, NAS
8152/3	Glucagonoma maligno
8153/1	Gastrinoma, NAS
8153/3	Gastrinoma maligno
8155/1	Vipoma, NAS
8155/3	Vipoma maligno
8156/1	Somatostatina, NAS
8241/3	Carcinoide a cellule enterocromaffini
Carcinomi endocrini scarsamente differenziati	
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
Carcinomi misti esocrini-endocrini	
8154/3	Adenocarcinoma misto a cellule insulari ed esocrine

Surrene

Tabella 38. OMS: classificazione istologica dei tumori delle ghiandole endocrine³⁹ – Surrene

Tumori della corticale surrenalica	
8370/3	Carcinoma cortico-surrenale
Tumori della midollare surrenalica	
8700/3	Feocromocitoma maligno
Paragangliomi extrasurrenali	
8690/1	Tumore del glomo giugulare, NAS
8691/1	Tumore del glomo aortico
8692/1	Tumore del glomo carotideo
8693/1	Paraganglioma extrasurrenale, NAS
8693/1	Paraganglioma extrasurrenale, NAS
Altri tumori surrenalici	
8590/1	Tumore dei cordoni sessuali e dello stroma gonadico, NAS
9080/1	Teratoma, NAS
9120/3	Emangiosarcoma

Carcinoidi

La loro codifica è contemplata all'interno delle singole sedi anatomiche. In questa sede va sottolineato come queste neoplasie siano tra quelle che hanno maggiormente risentito del passaggio dalla I alla II edizione dell'ICD-O.

Nella classificazione ICD-O 1 il Carcinoide, NAS doveva essere considerato a comportamento incerto e quindi codificato /1, mentre la codifica /3 era riservata alle lesioni con esplicita dichiarazione di malignità (le forme /1 erano di fatto inserite in incidenza al momento della loro conversione a forme maligne, in genere attestata dalla comparsa di metastasi). A partire dall'ICD-O 2 tutti i carcinoidi sono invece considerati maligni (comportamento /3) a eccezione delle forme appendicolari, che mantengono la connotazione /1 (ovviamente in assenza di metastasi). Occorre evidentemente tenere conto di questa variazione nosologica negli studi storici sulla patologia.

Si ricorda che la "sindrome da carcinoide" è una sindrome paraneoplastica caratterizzata da disturbi vasomotori, ipermotilità intestinale, broncocostrizione con asma, epatomegalia e fibrosi sistemica determinati dalla iperproduzione di serotonina che si ha in alcuni carcinoidi. Un tumore carcinoide intestinale primitivo non produce di solito la sindrome, a meno che non siano già comparse metastasi epatiche (non necessarie allo sviluppo della sindrome per i carcinoidi extraintestinali), dato che i prodotti metabolici provenienti dal tumore sono inattivati dal fegato. Pertanto questa definizione nosologica in sede di cartella clinica comporta l'acquisizione di tutte le informazioni utili a una corretta identificazione e codificazione del tumore.

Neoplasie dell'apparato emolinfopoietico

Alla luce delle nuove classificazioni in uso, il sistema di codifica ICD-O 3 ha introdotto variazioni rilevanti per queste neoplasie rispetto alle precedenti edizioni. Ha inoltre aggiunto un importante nuovo gruppo di patologie neoplastiche: i disordini mieloproliferativi e mielodisplastici cronici, altrimenti noti anche come "sindromi mielodisplastiche". Si rende pertanto necessaria un'attenta disamina e revisione di tutti i problemi di registrazione insorti con le nuove codifiche. Essendo la patologia neoplastica ematologica molto varia e disomogenea, sarà necessario affrontarla, caso per caso, in modo piuttosto dettagliato.

La sede di molte neoplasie ematologiche è prevista, nell'ICD-O, anche come C42 (sistema emopoietico e reticoloendoteliale, codice non previsto nell'ICD-10). Le sottosedi del C42 sono: C42.0: sangue; C42.1: midollo osseo; C42.2: milza; C42.3: sistema reticoloendoteliale, NAS; C42.4: sistema ematopoietico, NAS.

Ovviamente, tutte le sedi linfonodali o parenchimali hanno le loro rispettive codifiche.

Per alcune patologie neoplastiche ematologiche la sede della neoplasia è prestabilita e obbligatoria, nell'ambito di C42.

Linfomi

Classificazioni nosologiche

I linfomi, come tutte le neoplasie ematologiche, sono tumori dell'intero apparato linfoemopoietico, cioè sono per definizione tumori multicentrici che possono sostanzialmente comparire e poi diffondersi in qualsiasi organo o apparato del corpo. Essi non possono cioè essere considerati, ai fini della registrazione, come gli altri tumori solidi che hanno di regola una sede primitiva ed eventualmente una o più sedi metastatiche: infatti, per la stadiazione di questi tumori non si applica il sistema TNM.

La loro diffusione nell'organismo è classificata in stadi (I, II, III e IV). Ne consegue che, dal punto di vista strettamente nosologico, in queste affezioni non si parla di **metastasi**, ma di **localizzazioni**. Ciò significa che la sede che deve essere loro assegnata nella registrazione può essere la più varia ed è quasi sempre la sede di prima comparsa o, comunque, di prevalente interessamento alla diagnosi. La corretta classificazione dei linfomi può essere complicata, a causa del loro polimorfismo, da problemi nosografici, per esempio nei confronti di neoplasie ematologiche, apparentemente molto diverse, come certi tipi di leucemie. In questo senso è oggi finalmente accettato il principio per cui la leucemia linfatica cronica (LLC) nella stragrande maggioranza dei casi è, in realtà, un linfoma non-Hodgkin B linfocitario a piccole cellule e a basso grado di malignità. Esso può ricevere due diversi termini nosografici solo perché può presentarsi clinicamente in due modi diversi, ma realtà si tratta della stessa patologia.

I linfomi sono definiti con i codici da 9590 a 9729 dell'ICD-O 3: l'esame in dettaglio, avendo cura di creare una certa corrispondenza con i relativi codici dell'ICD-9 e dell'ICD-10, consente di identificare alcuni raggruppamenti (i codici sotto menzionati si intendono tutti con comportamento /3).

Linfoma (diffuso), NAS; Linfoma non-Hodgkin (diffuso), NAS M-9590-9596

(ICD-9: 202.8, 200.0, 200.1, 200.8; ICD-10: C85.9, C82.9, C83.9: questi sono i codici aspecifici di Linfoma, NAS o Linfoma non-Hodgkin, NAS, utilizzabili per casi di bassa qualità diagnostica e definizione clinica. Il codice M-9596 è un'evenienza peraltro del tutto inusuale, come evidenziato a proposito delle neoplasie ematologiche multiple).

Quando la diagnosi deriva solo da accertamenti non istologici (diagnostica per immagini, valutazione clinica) o il caso sia un DCO, seguendo la regola IARC 1999 dovrà essere utilizzata la dizione Linfoma, NAS M-9590/3.

Linfoma di Hodgkin M-9650-9667

(ICD-9: da 201.0 a 201.9; ICD-10: da C81.0 a C81.9)

In genere non dà particolari problemi di registrazione, se non forse il fatto che è quasi sempre diagnosticato e trattato in sede ambulatoriale, per cui se ne trova documentazione nelle SDO più di rado.

Linfoma non-Hodgkin a cellule B mature M-9670-9699

- ◆ **Linfoma a piccoli linfociti B M-9670** (ICD-9: 200.1; ICD-10: C83.0)

Nell'ICD-O 3 è esplicitamente correlato, nell'ambito delle leucemie, al codice M-9823 (ICD-9: 204.1; ICD-10: C91.1), che identifica la LLC, Leucemia linfatica cronica, con cui costituisce in pratica un'unica entità nosografica.

- ◆ **Linfoma linfoplasmocitico, plasmocitoide, linfoplasmocitoide; immunocitoma M-9671** (ICD-9: 200.8; ICD-10: C83.8)

Anch'esso è correlato, nell'ambito delle malattie immunoproliferative, al codice M-9761 (ICD-9: 273.3; ICD-10: C88.0) che è la Macroglobulinemia di Waldenström, con cui costituisce in pratica un'unica entità nosografica.

- ◆ **Linfoma a cellule mantellari M-9673** (ICD-9: 200.1; ICD-10: C83.8)

Questa è oggi l'espressione nosografica piú usata, sebbene vi siano alcuni sinonimi. E' un linfoma a basso grado (ma talora anche alto) di malignità, che costituisce circa il 5% dei linfomi NH ed è correlato molto spesso ad alcune caratteristiche immunoistologiche e genetiche, come la translocazione t(11;14).

- ◆ **Linfoma misto a cellule piccole e grandi, diffuso; centroblastico-centrocitico, diffuso; misto linfocitico, diffuso M-9675** (ICD-9: 200.8, 202.8; ICD-10: C83.2)

E' un linfoma a basso grado di malignità, correlato a M-9690 che ne rappresenta verosimilmente la forma follicolare. I due codici 9675 e 9690 possono perciò rappresentare un'unica entità nosografica e, nell'ambito dei linfomi NH, potrebbero confluire in un'unica categoria.

- ◆ **Linfoma primitivo delle cavità sierose M-9678 e linfoma a grandi cellule B mediastinico, o timico M-9679** (ICD-9: 202.8; ICD-10: C85.7)

Devono ovviamente essere attribuiti alle cavità sierose (pleura, peritoneo) nel primo caso, mediastino o timo, nel secondo.

- ◆ **Linfoma diffuso a grandi cellule B, NAS M-9680** (ICD-9: 200.0, 200.1; ICD-10: C83.3)

Forse il piú frequente fra i linfomi B, ad alto grado di malignità. Esso viene anche assimilato al "centroblastico, diffuso", "istiocitico", "a grandi cellule B, anaplastico", "a grandi cellule B, ricco di cellule T" ecc. Nel manuale ICD-O 3 si può trovare una lunga ed esauriente serie di sinonimi, o comunque di espressioni istopatologiche sotto questo codice, che rappresenta di per sé circa il 30-40% dei linfomi NH.

- ◆ **Linfoma diffuso a grandi cellule B, immunoblastico M-9684** (ICD-9: 200.8; ICD-10: C83.4)

Detto anche Linfoma, o sarcoma, immunoblastico oppure Linfoma plasmoblastico. E' un linfoma ad alto grado di malignità, piú raro del precedente.

- ◆ **Linfoma di Burkitt M-9687** (ICD-9: 200.2; ICD-10: C83.7)

Ad alto grado di malignità, dell'adulto, ma anche pediatrico, a frequente presentazione extranodale, è quasi sempre caratterizzato da un particolare quadro immunoistologico e genetico ed è associato a diverse anomalie cromosomiche, come t(8;14), t(2;8), t(8;22). E' correlato al codice M-9826 (ICD-9: 204.0; ICD-10: C91.0) che identifica la Leucemia a cellule di Burkitt (o LLA-B, o FAB L3, o Leucemia linfoblastica acuta, tipo a cellule B mature): nell'ambito dei linfomi NH questi due codici possono costituire in pratica un'entità nosografica unica. Si tratta comunque di affezioni relativamente rare.

- ◆ **Linfoma B della zona marginale splenica M-9689** (ICD-9: 200.1; ICD-10: C83.8)

Detto anche Linfoma splenico con linfociti villosi, è generalmente associato a un coinvolgimento del midollo osseo e del sangue periferico. Esso deve essere obbligatoriamente legato alla sede splenica (C 42.2).

- ◆ **Linfoma follicolare, nodulare, o dei centri follicolari M-9690, M-9691, M-9695, M-9698** (ICD-9: 202.0; ICD-10: C82.0-C82.9)

Presenta anche altre denominazioni. M-9690 è il Linfoma follicolare, NAS; M-9695 è il Linfoma follicolare di grado 1; M-9691 è il Linfoma follicolare di grado 2; M-9698 è il Linfoma follicolare di grado 3. Come sopra accennato, M-9690 è correlato a M-9675. I linfomi follicolari di grado 1 e 2 sono a basso grado di malignità, mentre quelli di grado 3 sono ad alto grado di malignità. Da sottolineare, come già accennato, che i linfomi follicolari a bassa malignità sono spesso trattati e seguiti ambulatorialmente, per cui sovente non se ne trova traccia nelle SDO, oppure i ricoveri stessi si presentano solo per stati morbosi complicanti, per cui spesso non corrispondono alla vera incidenza del linfoma.

- ◆ **Linfoma B della zona marginale, linfoma monocitoido a cellule B M-9699** (ICD-9: CM 200.10-18; ICD-10: C85.7)

Comunemente indicato anche come Linfoma del tessuto linfoide mucosa-associato, o Linfoma MALT, o semplicemente Maltoma: per altre localizzazioni, viene anche indicato come Linfoma del tessuto linfoide bronco-associato (o linfoma BALT) e Linfoma del tessuto linfoide cute-associato (o linfoma SALT). Questi linfomi, piuttosto comuni e a basso grado di malignità, sono solitamente extranodali, con sede tipica lo stomaco (associati a gastrite da *Helicobacter pylori*), ma possono anche essere presenti in polmone, tiroide, cute, ghiandole salivari, mammella ecc.; piú raramente si tratta di una patologia primitiva dei linfonodi o di altre strutture linfatiche. Spesso sono diagnosticati, trattati e seguiti ambulatorialmente.

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 a cellule T e NK mature M-9700-9719

- ◆ **Micosi fungoide M-9700** (ICD-9: 202.1; ICD-10: C84.0)
Essendo un linfoma T della pelle, deve essere associato obbligatoriamente alla sede pelle (C44).⁴⁰ Assieme alla Sindrome di Sézary, la Micosi fungoide è nota come Linfoma cutaneo a cellule T post-timiche, Linfoma a piccole cellule cerebriformi o Linfoma a cellule T epidermotrofico. Si tratta di un'afezione non comune, ma neppure così rara, soprattutto nei maschi, fra la sesta e settima decade di vita. Si comporta prevalentemente come un linfoma cronico a lungo decorso, per lo più a bassa malignità. In genere è diagnosticato e curato (fototerapia, PUVA, REPUVA ecc.) ambulatorialmente, quasi sempre dallo specialista dermatologo, per cui rientra sovente nei casi a incidenza ambulatoriale sopra accennati. Viste le sue particolari caratteristiche cliniche, esso viene stadiato in modo piuttosto diverso dagli altri linfomi. La maggior parte dei casi è generalmente diagnosticata in stadio I-II.
- ◆ **Sindrome (o malattia) di Sézary M-9701** (ICD-9: 202.2; ICD-10: C84.1)
E' in pratica una variante leucemica della Micosi fungoide. Si manifesta come una leucemia cronica a cellule T, associata a eritrodermia (vedi sotto, Linfomi e leucemia linfatica cronica). Vista l'estrema affinità patogenetica e immunogenetica tra queste due affezioni, nell'ambito di un report sui linfomi NH i codici 9700 e 9701 potrebbero essere raggruppati in un'unica entità nosografica.
- ◆ **Linfoma a cellule T mature, Linfoma a cellule T periferiche o della zona T M-9702** (ICD-9: 202.8; ICD-10: C84.2, C84.3, C84.4)
E' anche assimilato al Linfoma di Lennert, o linfoepitelioide. Si tratta di un gruppo di linfomi un po' eterogeneo e di difficile differenziazione: in pratica, sotto questo codice si accumulano la maggior parte dei linfomi T, che non abbiano ancora ricevuto definizioni più precise da un punto di vista istopatologico, immunogenetico e clinico-ematologico (vedi i codici sottostanti). Essi rappresentano circa il 10-15 % dei linfomi NH; possono avere localizzazioni linfatiche nodali,

li, ma anche le sedi extranodali sono piuttosto comuni. Pur avendo una presentazione sovente aggressiva, sono considerati in genere curabili, motivo per cui vengono classificati sia tra i linfomi a basso grado di malignità, sia tra quelli ad alto grado.

- ◆ **Linfoma a cellule T angioimmunoblastico, Linfoma angioimmunoblastico M-9705** (ICD-9: 202.8; ICD-10: C84.4)
Chiamato anche Linfadenopatia angioimmunoblastica con disprotidemia (AILD) o Linfadenopatia immunoblastica (IBL), è abbastanza raro.
 - ◆ **Linfoma a cellule T sottocutaneo simil-panniculitico M-9708 e Linfoma a cellule T cutaneo, NAS M-9709** (ICD-9: 202.8; ICD-10: C84.5)
Essi sono evidentemente, di regola, legati alla sede cutanea (C44) e sono piuttosto rari.
 - ◆ **Linfoma anaplastico a grandi cellule, tipo a cellule T e Null M-9714** (ICD-9: 200.1; ICD-10: C85.7)
Assimilato anche al Linfoma a grandi cellule (Ki-1+) o Linfoma anaplastico a grandi cellule, CD30+, è un linfoma abbastanza raro, ad alta malignità, che si presenta in sedi nodali ed extranodali, prevalentemente in età giovanile. Molti casi recenti di questo linfoma sono risultati correlati all'HIV.
 - ◆ **Linfoma epatosplenico T a cellule $\gamma\delta$ (gamma-delta) M-9716** (ICD-9: 202.8; ICD-10: C84.5) Raro.
 - ◆ **Linfoma intestinale a cellule T M-9717** (ICD-9: 202.8; ICD-10: C84.5)
Detto anche Linfoma a cellule T associato a enteropatia, è un raro linfoma degli adulti, quasi sempre presente in soggetti con una storia di enteropatia da glutine.
 - ◆ **Malattia linfoproliferativa primitiva cutanea a cellule T CD30+ M-9718** (ICD-9: 202.8; ICD-10: C84.5)
Anche chiamato Papulomatosi linfomatoide, o Linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule, anaplastico (o T, CD30+), è un raro linfoma con sede cutanea (C44).
 - ◆ **Linfoma a cellule NK/T, nasale e tipo nasale M-9719** (ICD-9: 202.3; ICD-10: C85.7)
Raro, chiamato anche Linfoma a cellule T angiocentrico, Reticulosi maligna, Reticulosi polimorfa o Reticulosi della linea mediana, ha quasi sempre una presentazione extranodale che interessa prevalentemente naso, palato o cute. Questa affezione è probabilmente l'evoluzione linfomatosa maligna della cosiddetta Granulomatosi linfoide, o Lesione immunoproliferativa angio-centrica (9766/1, vedi malattie immunoproliferative).
- Linfoma linfoblastico a cellule progenitrici (o precursor) M-9727-9729**
- ◆ **Linfoma linfoblastico a cellule progenitrici (o precursor), NAS M-9727** (ICD-9: 200.1; ICD-10: C83.5)
E' detto anche Linfoblastoma o linfoma maligno a cellule convolute. Questo codice si adatta ai casi di Linfoma linfoblastico NAS, in cui cioè non sia definito il fenotipo B o T. Sono linfomi ad alto grado di malignità,

che costituiscono meno del 5% dei LNH, caratteristici dell'età giovanile, con coinvolgimento frequente del Sistema nervoso centrale e del midollo osseo. Il codice M-9727 è infatti esplicitamente correlato a M-9835 (ICD-9 CM: 204.00-01; ICD-10: C91.0) che corrisponde alla Leucemia linfoblastica a cellule progenitrici NAS, o infoblastica acuta, o linfocitica (linfatica, linfoide) acuta, FAB L1 o FAB L2. Evidentemente questi due codici, legati dall'interessamento midollare o meno della neoplasia, rappresentano in pratica un'unica entità nosografica.

◆ **Linfoma linfoblastico a cellule progenitrici B**

M-9728 (ICD-9: 200.1; ICD10: C83.5)

E' correlato al codice M-9836 (ICD-9: 204.0; ICD-10: C91.0) indicante la Leucemia linfoblastica a cellule progenitrici B (Pro-B LLA, Pre-B LLA, LLA-c ecc.). Si tratta solo del codice riferito alla definizione del fenotipo cellulare B, a cui si adattano ovviamente le stesse considerazioni di cui al codice precedente.

◆ **Linfoma linfoblastico a cellule progenitrici T**

M-9729 (ICD-9: 200.1; ICD-10: C83.5)

Questo codice è correlato a M-9837 (ICD-9: 204.0; ICD-10: C91.0), corrispondente alla Leucemia linfoblastica a cellule progenitrici T (Pro-T LLA, LLA-T corticali, maturi ecc.). Valgono le stesse considerazioni fatte al codice precedente, con l'unica differenza che questo definisce il fenotipo cellulare T.

Appare piuttosto evidente che i codici M-9727, M-9728, M-9729, assieme ai corrispondenti codici di interessamento midollare, M-9835, M-9836 e M-9837, possono rappresentare un'unica entità nosografica, da mantenere separata in un eventuale report statistico concernente i linfomi NH.

Stadiazione dei linfomi

Ai linfomi (Hodgkin e non-Hodgkin) non si adatta la stadiazione TNM: essi sono quindi classificati in quattro stadi (da I a IV) secondo la stadiazione di Ann Arbor (tabella 39).⁴⁰ Per la stadiazione della LLC (Leucemia linfatica cronica o Linfoma B linfocitico, a piccole cellule) occorre fare riferimenti ai criteri indicati nello specifico paragrafo (tabella 41, pag. 108).

Tabella 39. Stadiazione di Ann Arbor

Stadio	Definizione																										
I	<ul style="list-style-type: none"> ❖ coinvolgimento di una singola regione linfonodale (I), o: ❖ coinvolgimento localizzato di un singolo organo o sito extralinfatico senza alcun interessamento linfonodale (IE) (raro nel linfoma di Hodgkin) 																										
II	<ul style="list-style-type: none"> ❖ coinvolgimento di due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (II), o: ❖ coinvolgimento localizzato di un singolo organo o sito extralinfatico in associazione con interessamento linfonodale regionale, con o senza coinvolgimento di altre regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (IIE), il numero delle regioni interessate può essere indicato da un numero sottoscritto (es: II₃). 																										
III	<ul style="list-style-type: none"> ❖ coinvolgimento di regioni linfonodali dai due lati del diaframma (III), che può essere accompagnato da una estensione extralinfatica in associazione con adiacente coinvolgimento linfonodale (IIIE) oppure dal coinvolgimento della milza (IIIS) o di entrambi (IIIE, S). 																										
IV	<ul style="list-style-type: none"> ❖ coinvolgimento diffuso o disseminato di uno o più organi extralinfatici, con o senza associato interessamento linfonodale, o: ❖ coinvolgimento isolato di un organo extralinfatico senza interessamento degli adiacenti linfonodi regionali, ma in connessione con localizzazioni(e) della malattia in siti(o) a distanza, o: ❖ qualsiasi coinvolgimento del fegato o del midollo osseo, oppure coinvolgimento nodulare del(i) polmone(i). <p>La localizzazione della malattia in stadio IV è inoltre identificata dalla specificazione di sito in accordo con le annotazioni qui sotto elencate:</p> <table border="0"> <tr><td>Milza</td><td>S</td></tr> <tr><td>Polmone</td><td>L</td></tr> <tr><td>Midollo osseo</td><td>M</td></tr> <tr><td>Fegato</td><td>H</td></tr> <tr><td>Pericardio</td><td>Pcard</td></tr> <tr><td>Pleura</td><td>P</td></tr> <tr><td>Waldeyer's (tonsille, nasofaringe)</td><td>W</td></tr> <tr><td>Ossa</td><td>O</td></tr> <tr><td>Gastrointestinale</td><td>GI</td></tr> <tr><td>Pelle</td><td>D</td></tr> <tr><td>Sistema nervoso centrale</td><td>B</td></tr> <tr><td>Tessuti molli</td><td>Softs</td></tr> <tr><td>Tiroide</td><td>Thy</td></tr> </table>	Milza	S	Polmone	L	Midollo osseo	M	Fegato	H	Pericardio	Pcard	Pleura	P	Waldeyer's (tonsille, nasofaringe)	W	Ossa	O	Gastrointestinale	GI	Pelle	D	Sistema nervoso centrale	B	Tessuti molli	Softs	Tiroide	Thy
Milza	S																										
Polmone	L																										
Midollo osseo	M																										
Fegato	H																										
Pericardio	Pcard																										
Pleura	P																										
Waldeyer's (tonsille, nasofaringe)	W																										
Ossa	O																										
Gastrointestinale	GI																										
Pelle	D																										
Sistema nervoso centrale	B																										
Tessuti molli	Softs																										
Tiroide	Thy																										

Altre specificazioni non di sito definito:

- A assenza di segni sistemici
- B presenza di segni sistemici (febbre >38°C, sudorazione prevalentemente notturna, perdita di peso corporeo >10% nei 6 mesi precedenti la diagnosi)
- X adenopatia massiva (bulky): allargamento del mediastino >1/3 o massa linfonodale >10 cm

Stadiazione esplicita e implicita

Nella maggior parte dei casi di linfoma i dati clinici dovrebbero esplicitare la stadiazione alla diagnosi del linfoma, precisare l'origine extranodale (E o non E) ed eventualmente indicare, nei casi avanzati, gli organi o sedi extranodali interessati, secondo i criteri sopra accennati: tale stadiazione dovrebbe essere ritenuta come valida dal Registro tumori. In molti casi però il Registro potrebbe trovarsi di fronte a linfomi non esplicitamente stadiati, ma per i quali, dall'esame della documentazione clinica, la stadiazione risulta evidente e implicita: in tali casi, non rari, il Registro è autorizzato a inserire la stadiazione, secondo i criteri suddetti, in base all'evidenza dei dati raccolti al momento della diagnosi. Per esempio, un caso di primo riscontro di LNH in fase molto avanzata, con palese disseminazione a organi linfatici ed extralinfatici e compromissione generale, sarà in stadio IVB, con eventuale specificazione degli organi interessati; un maltoma gastrico localizzato e isolato, invece, sarà in stadio IE, o IAE eccetera.

Linfomi nodali ed extranodali

La suddivisione dei linfomi in nodali ed extranodali può essere utile ai fini statistici da parte di un Registro, in senso soprattutto prognostico. Per ogni caso di linfoma si consiglia di immettere la stadiazione alla diagnosi, così come indicato al paragrafo precedente.

I casi semplicemente **nodali** vanno indicati con lo stadio in lettera romana, senza E e senza sigle di specificazione di sito, o solo con le specifiche dei sintomi sistemici (A, B). Per esempio, un linfoma Hodgkin, con esclusive localizzazioni nodali, in secondo stadio alla diagnosi, con febbre e calo ponderale, va indicato come IIB.

I casi **extranodali**, da indicare con E, sono invece quelli in cui, alla diagnosi, sono presenti localizzazioni extranodali, anche se miste con localizzazioni nodali (stadi II, III e IV). Per esempio, un maltoma dello stomaco isolato sarà indicato come IE, oppure IAE, se si vuole specificare l'assenza di segni sistemici.

Va sottolineato che i linfomi tendono a recidivare: il Registro può sicuramente annotare queste recidive e le loro eventuali ristadiazioni, ma queste comportano, in genere, l'aumento delle localizzazioni extranodali.

Un aspetto molto importante da chiarire, a tal proposito, è che non sempre la sede di prelievo in cui è stata fatta la prima diagnosi è indicativa dello stadio e della completa diffusione del linfoma alla diagnosi. Sono da considerare extranodali, infatti, i linfomi che interessano all'esordio esclusivamente un organo, senza o con localizzazioni in stazioni linfonodali regionali di drenaggio. Viceversa, sono linfomi nodali sia quelli che interessano una o più stazioni linfonodali, sia quelli che interessano un organo o più in associazione a localizzazioni linfonodali non loco-regionali.

La localizzazione di un linfoma al fegato o al midollo in corso di linfoma nodale o extranodale di altro organo è

segno di diffusione della malattia: è quindi da escludere, prima di accettare una diagnosi di linfoma primitivo del fegato o dell'osso, la presenza di altre localizzazioni.

In caso di dubbio, o dell'impossibilità di consultare la cartella clinica, il Registro dovrà considerare il linfoma come nodale. Se invece vi è certezza della partenza extranodale, ma risultano coinvolte più sedi, si adatterà il codice topografico C80.9. In pratica, ciò significa che se si vogliono suddividere i linfomi in nodali ed extranodali, basandosi semplicemente sulla sede di prelievo, si ottengono risultati dubbi, con una probabile sottostima in alcuni Registri delle forme extranodali, che hanno di solito una maggiore sopravvivenza.

Assegnazione della sesta cifra nel codice ICD-O

Notoriamente un codice completo ICD-O è composto da 10 cifre. Considerando che le prime 4 corrispondono alla sede topografica, ve ne sono altre 6 da aggiungere: di queste sei cifre, 4 sono quelle dell'istotipo, la quinta cifra è quella del comportamento (behaviour), che è 3 in tutti i linfomi ora considerati e anche nelle leucemie (ma diventa 1 in alcune neoplasie ematologiche immunoproliferative); la sesta e ultima cifra corrisponde, nelle neoplasie ematologiche, all'immunofenotipo (B, T, NK ecc.), mentre nei tumori solidi qui viene inserito il grading (1, 2, 3, 4, 9).

Con il precedente ICD-O 2 l'immunofenotipo era 5 per le cellule T, 6 per le B e pre-B, 7 per le *null*, 8 per le NK, 9 per l'indefinito. Con l'ICD-O 3 l'immunofenotipo cellulare è implicito nel codice morfologico stesso a quattro cifre (vedi sopra), per cui la sesta cifra addizionale non è più richiesta. L'unica eccezione è quella dei codici M-9727 e M-9835 (Linfoma linfoblastico a cellule progenitrici, NAS e Leucemia linfoblastica a cellule progenitrici, NAS) in cui, di regola, trattandosi di una leucemia-linfoma indefinita se B o T, verrà inserita la cifra 9. Vi sono poi i codici di indefinizione M-9590, M-9591 e M-9596 in cui, naturalmente, la sesta cifra sarà anche, di regola, 9.

Pur non essendoci più la necessità della sesta cifra (decima dell'ICD-O), i Registri possono considerare l'opportunità di mantenerla per identificare i casi in cui la diagnosi è supportata dalla caratterizzazione immunofenotipica.

Interessamento midollare

In seguito alle più moderne acquisizioni sulle neoplasie ematologiche, nell'ICD-O 3 sono state fatte molte correlazioni tra leucemie e linfomi: queste correlazioni sono già state illustrate precedentemente, ma si ritiene opportuno elencarle di nuovo in dettaglio.

Queste affezioni sono in pratica leucemie-linfomi o linfomi leucemizzati, in cui la sottile distinzione tra linfoma e leucemia dipende solo dall'interessamento midollare o meno della neoplasia stessa; sostanzialmente la malattia neoplastica appare però essere la stessa. Esse sono:

- ◆ Linfoma NH a piccoli linfociti B, NAS (M-9670/3) e LLC a cellule B (M-9823/3);

Tabella 40. Varietà morfologiche e cliniche della leucemia linfatica cronica⁴² (modificata con codici ICD-O 3)**Origine B linfocitaria**

Leucemia linfatica cronica B

ICD-O 3: 9823/3

Leucemia prolinfocitica B

ICD-O 3: 9833/3

Linfoma splenico a linfociti villosi

ICD-O 3: 9689/3

Leucemia a cellule capellute

ICD-O 3: 9940/3

Leucemia plasmacellulare

ICD-O 3: 9733/3

Origine T linfocitaria

Leucemia linfatica cronica T

ICD-O 3: 9823/3

Leucemia prolinfocitica T

ICD-O 3: 9834/3

Sindrome di Sézary

ICD-O 3: 9701/3

Leucemia a grandi leucociti granulati

ICD-O 3: 9831/3

Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto

ICD-O 3: 9827/3

- ◆ Linfoma di Burkitt, NAS (M-9687/3) e Leucemia a cellule di Burkitt (M-9826/3);
- ◆ Linfoma linfoblastico a cellule progenitrici, NAS (M-9727/3) e Leucemia linfoblastica a cellule progenitrici, NAS (M-9835/3);
- ◆ Linfoma linfoblastico a cellule progenitrici B (M-9728/3) e Leucemia linfoblastica a cellule progenitrici B (M-9836/3);
- ◆ Linfoma linfoblastico a cellule progenitrici T (M-9729/3) e Leucemia linfoblastica a cellule progenitrici T (M-9837/3).

Esiste anche un'esplicita correlazione, patogeneticamente un po' diversa, tra Linfoma maligno linfoplasmocitico (M-9671/3) e Macroglobulinemia di Waldenström (M-9761/3). Ai fini di una buona registrazione si deve sottolineare che queste affezioni, indipendentemente dal fatto che vengano registrate come linfoma o come leucemia, sono di fatto entità nosografiche omogenee, che nei report di un Registro dovrebbero essere presentate congiuntamente. Costituendo in pratica un'unica malattia neoplastica, bisogna assolutamente evitare che esse siano registrate come neoplasia multipla in uno stesso soggetto. Per esempio, se in un caso di Macroglobulinemia di Waldenström viene diagnosticato anche un Linfoma NH linfoplasmocitico, non si tratterà di un secondo tumore, ma solo di due diversi aspetti della stessa affezione neoplastica. Così dicasi di un caso di LLC con un Linfoma B linfocitico, a piccole cellule.

Leucemia linfatica cronica e Linfoma B linfocitico a piccole cellule

Questo grande problema nosografico merita una trattazione separata, anche perché questa affezione è molto comune soprattutto nei soggetti anziani, e appare statisticamente rilevante, nel senso che lo spostamento di questi casi (da linfomi a leucemie o viceversa) può influenzare in maniera importante la consistenza numerica dei vari sottogruppi classici in cui un RT suddivide le neoplasie ematologiche. In genere si pensa che sotto il termine di LLC sia compreso il 30% circa delle leucemie.

Nella parte nosografica si è già ampiamente riferito sulla correlazione nosologica tra queste due affezioni, che nella grande maggioranza dei casi sono semplicemente due modi diversi di presentazione clinico-ematologica della stessa malattia neoplastica in conseguenza di due diversi iter diagnostici: se la malattia è diagnosticata tramite prelievi di sangue e altre indagini ematologiche, sarà prevedibilmente indicata come LLC, mentre se viene diagnosticata a seguito di interessamenti e ingrossamenti linfonodali, dopo l'asportazione chirurgica del linfonodo stesso la diagnosi istopatologica sarà di Linfoma B linfocitico a piccole cellule, a bassa malignità. Naturalmente, in uno stesso soggetto sono possibili, anche se più raramente, ambedue le suddette diagnosi con i relativi percorsi diagnostici: in tali casi il Registro deve assolutamente evitare di considerare il caso come multiplo. Inoltre i patologi, in campo ematologico, spesso esplicitano sui loro referti che il Linfoma B linfocitico a piccole cellule è "LLC compatibile", nel senso che indicano al clinico che la loro diagnosi non è incompatibile con un'eventuale precedente, o contemporanea, nota situazione di LLC. Questo tipo di refertazione aiuta molto anche il Registro nell'eseguire una corretta registrazione di questi casi.

Classificazione della Leucemia linfatica cronica

Premesso che queste due affezioni sono quasi sempre praticamente la stessa cosa o, meglio, due termini nosografici diversi per la stessa affezione neoplastica, bisogna anche aggiungere che in ematologia clinica i casi di Leucemia linfatica cronica non sono proprio tutti semplici aspetti ematologici di un LNH B linfocitico: il 95% dei casi di LLC infatti è di origine B linfocitaria, ma nel rimanente 5% la proliferazione leucemica interessa i linfociti T. Inoltre, anche nella stessa serie linfocitaria B esistono alcune, abbastanza rare, affezioni, diverse dal Linfoma B linfocitico a piccole cellule, che provocano LLC, come illustrato in **tabella 40**. Dall'esame di questa tabella si può facilmente giungere a una conclusione logica, ossia: sebbene esista una eteroge-

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA: CRITERI DIAGNOSTICI EMATOLOGICI IN USO

Criteria ematologici maggiori

- ❖ persistente leucocitosi con linfocitosi relativa all'esame emocromocitometrico: >10.000 GB, ma in genere fra 20.000 e 100.000 /mm³ e linfociti almeno >4.000 ma, piú spesso, da 5000-10.000 in su; spesso 70-90% di linfociti nella formula leucocitaria
- ❖ striscio periferico di sangue con diagnosi ematologica di LLC (e possibile presenza delle "ombre di Gumprecht")
- ❖ striscio midollare con metaplasia linfoide superiore al 30-50%
- ❖ analisi immunofenotipica e immunostochimica positive per LLC (generalmente tipo B, molto piú raramente T)

Criteria ematologici minori

- ❖ anemia, piastrinopenia, ipogammaglobulinemia, paraproteinemia ecc.

Aspetti clinici

- ❖ in almeno il 30% dei casi la malattia è asintomatica e viene scoperta casualmente nel corso di esami di controllo
- ❖ segni generali nel 70% dei casi: astenia, calo ponderale, febbre, prurito generalizzato
- ❖ linfadenomegalie, anche nel 50% dei casi, sovente di modesta entità (su questi linfonodi, se asportati, viene fatta la diagnosi di linfoma NH a piccoli linfociti B, vedi sopra)
- ❖ splenomegalia: 30% dei casi
- ❖ epatomegalia: 20% dei casi
- ❖ infiltrazioni di cellule B in vari organi interni, con conseguenti ispessimenti, ingrossamenti, talora visibili con esami radiologici: oltre a fegato e milza, reni, polmoni, intestino, tessuti retro-orbitari, parotidi e ghiandole salivari ecc.

Anomalie cromosomiche

- ❖ nella LLC-B si riscontrano frequentemente trisomia 12 e anomalie strutturali del cromosoma 6
- ❖ nella LLC-T si trovano anomalie strutturali del 7q

Complicazioni nel decorso della LLC (sovente assai lungo)

- ❖ infezioni intercorrenti
- ❖ anemia emolitica o piastrinopenia autoimmuni
- ❖ comparsa di seconde neoplasie (molto importanti per un Registro tumori)

neità clinico-ematologica di quella che viene definita LLC, la nuova codifica ICD-O 3 la elimina quasi completamente, poiché assegna alla maggior parte delle patologie ematologiche responsabili di questa eterogeneità un codice diverso e ben separato dalla LLC. Peraltro, il codice M-9823/3 (che indica sia la LLC a cellule B, sia la LLC, NAS) è l'unico possibile per codificare anche le forme T cellulari di LLC, molto rare; tuttavia, poiché le forme B-cellulari sono largamente prevalenti (98%), le LLC M-9823 saranno tutte considerate a cellule B a meno che non venga specificata la sesta cifra "5" del codice morfologico.

Criteria diagnostici per la Leucemia linfatica cronica

Molto spesso, nelle banche dati anatomopatologiche il registratore non troverà dati istopatologici riferiti esplicitamente a un caso di LLC (dopo quanto detto prima, il perché è evidente). Le diagnosi patologiche saranno presenti solamente su linfonodo (di regola asportato chirurgicamente) o su biopsia osteomidollare: in tali casi saranno di Linfoma NH, a piccoli linfociti B (e relative sinonimie), con eventuale esplicita citazione della compatibilità con LLC. Questo è il criterio maggiore, istopatologico, di conferma della diagnosi di LLC.

Ma ben piú di frequente il registratore non troverà alcuna documentazione istopatologica, perché la diagnosi di LLC

è clinico-ematologica e viene eseguita molto spesso ambulatorialmente, in day hospital o, piú raramente, in regime di ricovero. La diagnosi viene sospettata per lo piú con esami di routine e poi confermata con esami ematologici (come strisci di sangue periferico e di midollo) oppure altre indagini (immunoistochimiche, citotipizzazioni ecc.) nei laboratori ematologici. Di conseguenza, il registratore si trova spesso a esaminare documentazioni cliniche concernenti questa patologia. Nel riquadro di questa pagina si elencano i criteri diagnostici ematologici in uso per la LLC.⁴³ Per contro, la diagnosi di Linfoma B linfocitico a piccole cellule sarà posta nei seguenti casi:

- ◆ conta assoluta di linfociti inferiore a 5.000/mm³ nel sangue periferico;
- ◆ evidenza di malattia localizzata a uno o pochi linfonodi (Linfoadenomegalia monodistrettuale o paucidistrettuale e fortemente asimmetrica) o a singoli sedi anatomiche extranodali (es: orbita, polmone);
- ◆ referto istologico di linfoma (Linfoma a piccole cellule di tipo B);
- ◆ biopsia midollare con infiltrazione linfocitaria inferiore al 30%.

Stadiazioni della Leucemia linfatica cronica

Visti i particolari aspetti qui sopra elencati nelle loro gran-

di linee, è evidente che la stadiazione classica dei linfomi mal si adatta alla LLC. Sono allora in uso due altri criteri di stadiazione clinica della LLC (tabella 41).⁴⁴

Linfoma o leucemia? Quale sede? Criteri di gestione dei casi di questa patologia

Da tutto quanto sopra discusso appare evidente che, a parte il caso peraltro raro della LLC-T, LLC e Linfoma B linfocitico a piccole cellule sono semplicemente la stessa malattia neoplastica, che compare con due diverse presentazioni di sede: nel sangue e nel midollo osseo come LLC; nei linfonodi, organi linfatici o extralinfatici come linfoma B. Quindi solo la sede stabilisce se si tratti di leucemia oppure di linfoma. Attualmente nella maggior parte dei Registri questa neoplasia ematologica si trova perciò suddivisa in due diverse classificazioni: come leucemia (sede C42.1) sotto 204.1 nell'ICD-9 (C91.1 in ICD-10) e come linfoma (sede C77.0-9, nella maggior parte dei casi) sotto 200.1 (o 202) nell'ICD-9 (C83.0 in ICD-10). Anche ai fini di una corretta analisi di incidenza e sopravvivenza, l'indicazione è di mantenere l'attuale impostazione per registrazione e codifica, mentre in fase di analisi di incidenza e di sopravvivenza (nonché dei trend) si suggerisce di:

- ◆ analizzare i LNH scorporando i Linfomi B linfocitici a piccole cellule sulla base della morfologia;
- ◆ compiere l'analisi unificando in una sola categoria i Linfomi B linfocitici a piccole cellule e le LLC-B, categoria che diventerebbe un gruppo molto omogeneo (a parte la rara LLC-T).

Questa operazione avrebbe il vantaggio di diminuire la forte eterogeneità clinica e prognostica del "contenitore linfomi NH". Va sottolineato che fra i LNH sono compresi linfomi ad alta, media e bassa malignità, linfomi dell'adulto

e pediatrici, della linea B e della linea T, molto comuni e molto rari, linfomi a semplice trattamento ambulatoriale e linfomi aggressivi che richiedono pesanti terapie CT, trapianto di midollo osseo ecc.: togliere una parte, abbastanza consistente, al "contenitore LNH" appare dunque un fatto positivo ai fini di una riduzione della sua disomogeneità. Si ricorda, per inciso, che la mortalità di questa patologia è relativamente moderata, trattandosi per l'appunto di un linfoma a bassa malignità: solo i casi in III-IV stadio Rai o C di Binet possono avere prognosi sfavorevole. Molto spesso il portatore di LLC decede per altre patologie. Tuttavia sia l'ICD-9, sia l'ICD-10, mantengono purtroppo l'ambiguità fra le due patologie, con due codici ben distinti: 204.1 e 200.1 nell'ICD-9, C91.1 e C83.0 nell'ICD-10, rispettivamente. Questa dicotomia si presenta quindi anche nel caso dell'analisi di mortalità, e anche in questo caso si conferma l'indicazione operativa sopracitata, anche se generalmente la diagnosi di morte è più generica (Linfoma o LNH). Ovviamente, si dovrà tenere conto di questa equivalenza anche nel trace back di casi DCI.

Ricoveri e ambulatorio nella LLC (prevalenza e perdita dati in un Registro tumori)

La Leucemia linfatica cronica (o LNH B linfocitico a piccole cellule) è una tipica malattia a lungo decorso, che sovente è diagnosticata e seguita ambulatorialmente anche per diversi anni. Essa può, come sopra accennato a proposito dei parametri clinici della LLC, essere asintomatica e scoperta casualmente, attraverso esami del sangue, così come talora può essere sintomatica e scoperta a seguito di malattie intercorrenti. Questo tipo di affezione mette quindi in difficoltà il Registro, in quanto il suo decorso e le sue caratteristiche cliniche mal si adattano a una normale registrazione. Si consiglia pertanto ai Registri, fin

Tabella 41. Criteri di stadiazione clinica della leucemia linfatica cronica

Stadiazione secondo Rai (1975)⁴⁵

Stadio	Criteri clinici	Categoria rischio
0	linfocitosi nel sangue periferico e nel midollo osseo	basso
I	linfocitosi e linfoadenopatie diffuse	intermedio
II	linfocitosi con splenomegalia e/o epatomegalia	intermedio
III	linfocitosi e anemia (Hb <11 g/dL) con o senza epato-spleno-linfoadeno-megalie	alto
IV	linfocitosi e piastrinopenia (PP <100x10 ⁹ /L) con o senza anemia e/o epato-spleno-linfoadenomegalie	alto

Stadiazione secondo Binet (1981)⁴⁶

Stadio	Criteri ematologici	Criteri clinici
A	Hb ≥10g/dL PP ≥100.00 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	qualsunque numero di sedi

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

dove possibile, di trattare i casi manualmente, cioè di esaminare la documentazione clinica (possibilmente anche ambulatoriale) e soprattutto la storia clinica dei casi, per stabilire l'esatto inizio della patologia in questione. Di questo aspetto si tratterà più avanti, a proposito della diagnosi e dell'incidenza ambulatoriale dei casi. Basti comunque ricordare che i ricoveri che portano in SDO codici indicativi di LLC molto spesso non corrispondono al vero inizio accertato dell'affezione, in quanto avvengono in corrispondenza di complicazioni, malattie intercorrenti, terapie particolari ecc., in soggetti che talora sono noti e seguiti ambulatorialmente da anni. Lo stesso dicasi per le diagnosi istopatologiche, che sovente non indicano l'inizio accertato dell'affezione, ma fanno parte del follow up nel lungo decorso clinico.

Il risultato complessivo è che in un Registro i casi di LLC sono quasi di regola alterati dall'erronea immissione di casi prevalenti, considerati come incidenti. D'altro canto, essendo una malattia a tipica gestione ambulatoriale e per la quale si hanno a disposizione diagnosi istopatologiche solo in una minoranza dei casi, i casi di LLC non sono tutti rintracciabili nelle comuni banche dati (SDO e anatomopatologiche) utilizzate dai Registri: ciò significa che un certo numero di casi viene inevitabilmente perso. La perdita di casi di LLC è, in linea di massima, un po' superiore al numero di casi prevalenti erroneamente immessi. Per evitare queste difficoltà tecniche si può solo consigliare una buona collaborazione con centri o ambulatori ematologici che seguono periodicamente questi casi.

Linfoma linfoplasmocitico/macroglobulinemia (o morbo) di Waldenström

Fra queste due entità, definite rispettivamente dai codici M-9671/3 e M-9761/3 dell'ICD-O 3, esiste una correlazione clinico-patologica simile a quella discussa nel paragrafo precedente, con la differenza non secondaria che è una patologia molto più rara della LLC. Nel complesso si tratta di una neoplasia a piccoli linfociti B (o tipo Linfoma plasmocitico/plasmocitoide), normalmente coinvolgente midollo osseo, linfonodi e milza, con presenza di una proteina monoclonale sierica e accompagnata in molti casi da iperviscosità o crioglobulinemia.⁴⁷

Innanzitutto bisogna dire che i Registri devono assolutamente evitare di registrare questi casi come multipli (linfoma linfoplasmocitico + morbo di Waldenström). In secondo luogo, va sottolineato che la Macroglobulinemia di Waldenström a tutt'oggi è codificata nell'ICD-9 CM come 273.3, quindi al di fuori del consueto range 140-208 dei codici dei tumori maligni (similmente a tutte le sindromi mielodisplastiche): per rintracciarla nelle SDO i Registri devono perciò fare una ricerca particolare, allargando l'ambito delle codifiche SDO sotto esame. Solo nell'ICD-10 il Waldenström riceve un vero codice di neoplasia maligna (C88.0). Esso ha inoltre obbligatoriamente come sede il sangue (C42.0).

Bisogna poi aggiungere che non tutti i casi di gammopatia monoclonale IgM sono un vero Morbo di Waldenström: analogamente al Mieloma multiplo, con cui ha una certa affinità patogenetica, anche il Waldenström annovera come "satelliti" affezioni simili "benigne" o "di incerto significato", che non sono considerate veri Waldenström: sono la Gammopatia monoclonale benigna (o MGUS IgM) e le macroglobulinemie secondarie (o di accompagnamento). Queste ultime si associano con una certa frequenza ad altre patologie tumorali solide, neoplasie ematologiche (linfomi, LLC) e patologie non neoplastiche (malattie del collagene, malattie infettive croniche, epatopatie HCV, polineuropatie ecc.): tali affezioni secondarie non devono essere prese in considerazione dai Registri oppure, solo nel caso di esplicita diagnosi di MGUS IgM, possono rientrare nella codifica ICD-O 3 M-9765/1 e come tali possono essere annotate nel Registro: non rientrano comunque nelle neoplasie maligne.

La Macroglobulinemia di Waldenström quindi non è solo una gammopatia monoclonale IgM, ma un intero quadro clinico comprendente: aumento della viscosità ematica (astenia, malessere generale, cefalea, disturbi visivi, vertigini, fenomeno di Raynaud, coma "paraproteinemico"), anemia e diatesi emorragica (facile sanguinamento dalle mucose, anche melena, ematuria, metrorragie ecc.), epatosplenomegalia e/o linfadenopatie localizzate o diffuse e, raramente (10% dei casi), presenza di una grave neuropatia demielinizzante sensoriale e simmetrica, per lo più agli arti inferiori, dovuta alla presenza di anticorpi anti-mielina (anti-MAG, Myelin Associated Glycoprotein).

Criteri diagnostici e codifica

Si diagnostica una Macroglobulinemia di Waldenström quando si è in presenza di:

- ◆ gammopatia monoclonale IgM di qualunque entità, associata a infiltrato linfoplasmocitoide nel midollo osseo (citometria a flusso in aspirato, immunoistochimica in biopsia) (Workshop Atene 2002⁴⁸);

oppure:

- ◆ gammopatia monoclonale IgM >1 g/dL senza conferma istologica in persona di età ≥50 anni (ENCR 1999⁴⁹).

Si codifica:

- ◆ **MGUS IGM**, quando è presente una gammopatia monoclonale (senza infiltrato midollare sotto i 50 anni, se <1 g/dL dai 50 anni in su);
- ◆ **linfoma linfoplasmocitoide**, quando la gammopatia monoclonale è associata a localizzazioni linfonodali o extranodali limitate o diffuse, senza infiltrazione midollare, oppure quando la componente monoclonale manca o compare in tempi successivi.

Di conseguenza, come nel caso precedente della LLC-linfoma B linfocitico si consiglia di tenere separate le patologie correlate suddette, nelle sedi corrispondenti: obbligatoriamente sangue (C42.0) per il Waldenström, oppure linfonodo/i o organo parenchimale per il linfoma pla-

smocitoide, dando la precedenza alla sede linfatica, nel caso esistano ambedue le codifiche. Questo anche perché, similmente a quanto succede per LLC-linfoma B linfocitico, anche queste due affezioni correlate rimangono però suddivise nella mortalità, in quanto sia l'ICD-9 CM sia l'ICD-10 non prevedono la loro unificazione e perciò possono essere diversamente codificate nel certificato di morte. Si consiglia invece ai Registri di unificare i due codici sotto M-9761/3 nel caso di pubblicazioni, analisi, presentazione di dati eccetera.

Linfoma Hodgkin e non-Hodgkin

Si veda la trattazione a proposito delle neoplasie ematologiche multiple.

Altri linfomi – miscellanea

- ◆ **Linfoma mediterraneo:** vedi malattie immunoproliferative, codice M-9764/3.
- ◆ **Linfomi HIV-correlati:** sono per l'80-90% ad alta malignità, con fenotipo B, oppure non B-non T (9714/3), quasi sempre extranodali. Le localizzazioni più frequenti sono: SNC (31%), fegato (26%), tratto gastrointestinale (24%), midollo osseo (24%), milza (21%), polmone (7%), cute (7%), pancreas (5%) ecc.
- ◆ **Linfoma o malattia di Castleman (iperplasia linfode angiofollicolare):** anche se può essere una malattia linfatica grave, non è una neoplasia linfatica (né maligna, né benigna) ma, essendo talora indicata come linfoma di Castleman, può ingenerare confusione nei Registri. Essa non va raccolta né registrata, tranne in quei casi NSE in cui entra in possibile diagnosi differenziale con emolinfopatie maligne.

Neoplasie plasmacellulari, mastocitiche, istiocitiche e malattie immunoproliferative

Mieloma multiplo, mieloma smouldering e MGUS

I tumori che interessano le plasmacellule (plasmocitomi) occupano i codici da M-9731 a M-9734, ma essi hanno anche stretti rapporti con le malattie immunoproliferative, elencate da M-9760 a M-9769.

Il Mieloma multiplo (M-9732/3; ICD-9: 203.0; ICD-10: C90.0) è un tumore maligno della linea linfocitaria B caratterizzato dall'incontrollata proliferazione delle plasmacellule nel midollo; poiché queste cellule sono deputate normalmente a produrre immunoglobuline anticorpali, il tumore in questione si riconosce anche dalla presenza, nel siero e/o nelle urine, di immunoglobuline monoclonali o di frammenti di esse. Dal punto di vista diagnostico, il riconoscimento di un mieloma avviene generalmente in base ai seguenti elementi:

- ◆ rilievo di un'elevata e omogenea quantità di immunoglobuline monoclonali (proteina M - IgG, IgA, raramente IgD o IgE) o di loro frammenti nel siero e/o nelle urine ("catene leggere" κ o λ , responsabili della proteinuria di Bence-Jones), tramite elettroforesi, immu-

noelettroforesi ecc. (circa il 30% dei mielomi è asintomatico alla diagnosi);

- ◆ infiltrazione plasmacellulare nel midollo osseo e/o in altri tessuti (diagnosi istologica);
- ◆ localizzazioni ossee, di tipo osteolitico, accompagnate in genere da dolori ossei e/o da fratture patologiche (circa il 35% dei casi presenta dolori ossei all'esordio): le localizzazioni ossee sono più comuni alla colonna vertebrale, al bacino, alle coste e al cranio;
- ◆ presenza di un'anemia secondaria (nel 20% dei casi circa), dovuta all'invasione midollare incontrollata da parte delle plasmacellule;
- ◆ riscontro di insufficienza renale o di ipercalcemia (nel 15% dei casi circa): insufficienza renale, ipercalcemia e infezioni intercorrenti (per diminuzione della compliance immunitaria) sono infatti fra le complicanze più comuni anche nel decorso del mieloma stesso (rene mielomatoso, sindromi ipercalcemiche).

Occorre aggiungere che molto spesso le patologie mielomatose hanno un decorso lento, torpido: spesso sono scoperte per caso, anche ambulatorialmente, e poi seguite ambulatorialmente nel tempo. Talora esse sono anticipate, anche di anni, dalla scoperta di una gammopatia monoclonale isolata, ma senza una vera e propria diagnosi di mieloma multiplo. Questa comunissima situazione viene indicata come gammopatia monoclonale di incerto significato, o MGUS, che può essere codificata M-9765/1, ovviamente da non annoverare fra i tumori maligni. Esistono quindi precisi criteri diagnostici per distinguere fra MGUS e vero Mieloma multiplo. Detti criteri sono piuttosto importanti per un Registro, perché permettono di distinguere, con sottile precisione, fra patologie a comportamento /1 e /3.

Talora è difficile identificare e distinguere fra MGUS e forme di Mieloma indolente o smouldering, che può rimanere asintomatico anche per anni, pur in assenza di specifiche terapie. Il Mieloma smouldering (SMM) è cioè un mieloma in genere non avanzato, che asseconda i criteri di diagnosi sopra esposti rimanendo però asintomatico senza evolversi anche per lunghi periodi. Poiché asseconda i criteri diagnostici del mieloma multiplo, il Mieloma smouldering non è una MGUS e va di regola registrato in /3.

Nella diagnosi differenziale riportata in **tabella 42** (pag. 112) ora sono anche usati altri parametri, come il labeling index e i dosaggi di interleuchina 6 (IL-6). Alcune situazioni particolari sono rappresentate da:

- ◆ **Mieloma non secernente** (circa 1% dei casi), in cui non è identificabile una componente monoclonale circolante, ma sono presenti plasmocitosi midollare e lesioni ossee;
- ◆ **Mieloma micromolecolare (mm)**, più frequente, in cui non si rilevano proteine mielomatose sieriche, ma solo catene leggere libere, nel siero e nelle urine (circa 10-20% dei mielomi).

Viste le peculiarità cliniche ed ematologiche del mieloma,

CRITERI DIAGNOSTICI PER MIELOMA MULTIPLO E MGUS

Nel 2003 l'International Myeloma Working Group ha individuato i seguenti criteri diagnostici:⁵⁰

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 grave (>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*

*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)

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

In precedenza la diagnosi veniva posta in base ai seguenti parametri:

Criteri maggiori

- I. diagnosi istologica di plasmocitoma
- II. plasmocitosi midollare >30%
- III. proteina M nel siero (IgG >3,5 g/dL o IgA >2 g/dL) e/o nelle urine (proteinuria di Bence Jones – catene κ o λ – >1g/24 ore)

Criteri minori

- a. plasmocitosi midollare fra 10 e 30%
- b. proteina M inferiore al III dei criteri maggiori
- c. lesioni osteolitiche
- d. soppressione delle Ig normali (IgG <0,6 g/dL, IgA <0,1 g/dL, IgM <0,05 g/dL)

Per la diagnosi di mieloma era necessario un criterio maggiore + un criterio minore (I+b, I+c, I+d), (II+b, II+c, II+d), (III+a, III+c, III+d), oppure tre criteri minori, tra cui i primi due (a+b +c, a+b+d)

per la stadiazione si utilizzano i criteri elencati in **tabella 43** (pag 112). Si ricorda che le regole ENCR 1999 sulla base di diagnosi consentono di accettare la codifica morfologica di mieloma anche solo in presenza di dati sierologici o urinari rientranti nel range dei già definiti “criteri mag-

giori”, purché l'età sia pari o superiore a 40 anni. Occorre infine sottolineare che componenti monoclonali possono essere riscontrate anche in altre patologie (linfomi non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica, crioglobulinemia, sindrome di Sjögren, sarcoidosi, cirrosi epatica e, raramente,

Tabella 42. MGUS, Mieloma multiplo e altre condizioni: diagnosi differenziale⁵¹

Variabile	MGUS	Mieloma smouldering	Mieloma multiplo	Macroglobulinemia di Waldenström	Amiloidosi primaria
plasmacellule 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*

altre neoplasie come il carcinoma della mammella, del colon e della prostata); per la diagnosi di MGUS occorre escludere questa situazione. Un cenno a parte riguarda il riscontro di amiloidosi, caratterizzata dalla deposizione di proteine dell'amiloide nei tessuti con relativa componente monoclonale nel siero e/o nelle urine: la fonte delle proteine dell'amiloide è una popolazione di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo, per cui è necessario seguire il paziente per verificare che non sia posta una diagnosi finale di Mieloma multiplo con amiloidosi.

Altri plasmocitomi

I plasmocitomi possono anche, più raramente, presentarsi in forme localizzate, singole, cosiddette "solitarie", sia nel midollo stesso o nelle ossa, sia in sedi completamente extramidollari. Questi plasmocitomi solitari sono di regola asportati chirurgicamente oppure sottoposti a radioterapia e talora rappresentano anche casuali scoperte a seguito di asportazioni di masse, cisti ecc.: si sa però che quelli ossei o midollari diventano, in 5-10 anni, veri mielomi multipli nel 60-70% dei casi, mentre in quelli extramidollari la

Tabella 43. Criteri di stadiazione del mieloma

International Staging System per il mieloma (ISS, 2003), pubblicata dall'International Myeloma Working Group⁵⁰

Stadio	Criteri
I	β2M* <3,5 mg/L + albumina ≥3,5 g/dL
II	β2M <3,5 mg/L + albumina <3,5 g/dL o: β2M tra 3,5 e 5,5 mg/L
III	β2M >5,5 mg/L

* β₂-microglobulina

Stadiazione del Mieloma multiplo secondo Durie e Salmon (1975)⁵²

Stadio	Criteri	Massa plasmacellulare (cellule x 10 ¹² /m ²)
I	tutti i seguenti: ❖ emoglobina >10 g/dL ❖ calcemia normale (<12 mg/dL) ❖ Rx scheletro normale o lesione litica isolata ❖ CM IgG <5 g/dL, IgA <3 g/dL ❖ proteinuria di Bence-Jones <4 g/24 ore	<0,6 (bassa)
II	casi non classificabili nello stadio I o III	0,6-1,2 (intermedia)
III	uno o più dei seguenti criteri: ❖ emoglobina <8,5 g/dL ❖ calcemia >12 mg/dL ❖ più di tre lesioni scheletriche e/o fratture patologiche maggiori ❖ CM IgG >7 g/dL, IgA >5 g/dL ❖ proteinuria di Bence-Jones >12 g/24 ore A = creatininemia <2mg/dL B = creatininemia >2mg/dL	stadiazione IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB

sottoclassificazione A e B

comparsa successiva del mieloma avviene solo nel 20-25% dei casi. Logicamente, nel caso di evoluzione da plasmocitoma solitario a vero mieloma multiplo la sequenza patologica (anche di anni) non deve indurre il Registro a considerare il caso come multiplo, bensì come un unico processo neoplastico, incidente alla data del plasmocitoma solitario e successivamente “progredito” in mieloma multiplo. La diagnosi di **plasmocitoma solitario dell'osso** o dei tessuti molli richiede la dimostrazione di una vera lesione extramidollare, con plasmacellule nel midollo inferiori al 5% e la conferma biptica della natura mielomatosa della lesione attraverso agoaspirato TC o RM guidato.

Ecco le codifiche di questi altri plasmocitomi:

- ◆ **Plasmocitoma midollare o osseo solitario M-9731/3** (ICD-9: 238.6 o 203.8, a seconda del codificatore; ICD-10 C90.2);
- ◆ **Plasmocitoma extramidollare M-9734/3** (ICD-9 e ICD-10 *idem come sopra*)
In oltre l'80% dei casi si localizza in sede nasofaringea (sedi più rare sono quella pleuropolmonare, linfonodale, intestinale o SNC);
- ◆ **Leucemia plasmacellulare M-9733/3** (ICD-9: 203.1; ICD-10: C90.1)
Rara, vi si è accennato parlando della LLC, in quanto può rientrare in una delle sue varietà clinico-morfologiche.

Altre malattie immunoproliferative

Si tratta di una serie di malattie satelliti dei plasmocitomi, generalmente piuttosto rare, non tutte considerate a comportamento /3, poiché spesso sono /1.

- ◆ **Malattia immunoproliferativa, NAS M-9760/3** (ICD-9: 203.8; ICD-10: C88.9)
E' una codifica aspecifica.
- ◆ **Malattie delle catene pesanti M-9762/3** (ICD-9: 273.2; ICD-10: C88.1-C88.2)
Rarissime, sono tumori maligni linfoplasmacellulari che sintetizzano e secernono catene pesanti delle immunoglobuline. Sotto questo codice sono comprese almeno tre diverse condizioni, clinicamente diverse e caratterizzate dalla produzione di tre tipi di catene pesanti:
 - ◆ Malattia delle catene pesanti α , o di Seligmann;
 - ◆ Malattie delle catene pesanti γ , o di Franklin;
 - ◆ Malattia delle catene pesanti μ .
- ◆ **Linfoma mediterraneo o malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue M-9764/3** (ICD-9: 203.8; ICD-10: C88.3)

Di regola localizzata in tale sede (C17), è un'affezione linfoproliferativa intestinale, più comune nel bacino del Mediterraneo e in Medio oriente. In circa metà dei casi si identifica un marcatore, la proteina α della catena pesante in forma accorciata. I casi positivi sono indicati come IPSID (ImmunoProliferative Small Intestinal Disease), gli altri come non-IPSID. Le due forme si differenziano anche nella presentazione clinica. Le rimanenti codifiche di questo gruppo sono tutte in /1, cioè, come la MGUS, non possono

essere considerate come vere neoplasie maligne.

- ◆ **Lesione angiocentrica immunoproliferativa o granulomatosi linfoide M-9766/1** (ICD-9: 238.7; ICD-10: D47.7)
Probabilmente correlata evolutivamente al linfoma a cellule NK/T.
- ◆ **Linfoadenopatia angioimmunoblastica (AIL) M-9767/1** (ICD-9: 238.7; ICD-10: D47.7).
- ◆ **Malattia linfoproliferativa t-gamma M-9768/1** (ICD-9: 238.7; ICD-10: D47.7).
- ◆ **Malattia da deposizione di immunoglobuline** (come la malattia sistemica delle catene leggere e l'amiloidosi primaria) **M-9769/1** (ICD-9: 277.3; ICD-10: E85.9).

In questo contesto l'amiloidosi si intende come **primaria**. L'amiloidosi è spesso secondaria, per esempio a un mieloma multiplo, e in tal caso non va presa in considerazione dai Registri: l'incidenza, la base diagnostica, lo stadio ecc. saranno evidentemente quelli del mieloma.

Tumori mastocitici e istiocitari

Le affezioni neoplastiche dei mastociti sono molto rare. Il Mastocitoma, NAS ha il codice M-9740/1 (ICD-9: 238.5; ICD-10: D47.0). Le altre affezioni mastocitiche sono a comportamento maligno.

- ◆ **Mastocitoma maligno, o Sarcoma mastocitico M-9740/3** (ICD-9: 202.6; ICD-10: C96.2).
- ◆ **Mastocitosi maligna M-9741/3** (ICD-9: 202.6; ICD-10: C96.2).
- ◆ **Leucemia mastocitica** (in sede C42.1) **M-9742/3** (ICD-9: 207.8; ICD-10: C94.3).
- ◆ Le neoplasie istiocitarie interessano prevalentemente l'età infantile o giovanile e sono sistemate in parte in comportamento /3, in parte in /1.
- ◆ **Istiocitosi maligna, o Reticoloendoteliosi maligna e Reticolosi maligna M-9750/3** (ICD-9: 202.3; ICD-10: C96.1).
- ◆ **Malattia di Letterer-Siwe, o Istiocitosi a cellule di Langerhans disseminata M-9754/3** (ICD-9: 202.5; ICD-10: C96.0).

E' assimilata all'Istiocitosi X progressiva acuta e alla Reticoloendoteliosi non lipidica.

- ◆ **Sarcoma istiocitico, o Linfoma istiocitico vero M-9755/3** (ICD-9: 200.0; ICD-10: C96.3).
- ◆ **Sarcoma a cellule di Langerhans, Sarcoma a cellule dendritiche interdigitate, Sarcoma a cellule dendritiche follicolare, rispettivamente M-9756/3, M-9757/3, M-9758/3** (ICD-9: 202.3; ICD-10: C96.7).

Le altre patologie ruotanti attorno all'Istiocitosi a cellule di Langerhans (tutte con codici ICD-9: CM 277.8 e ICD-10: D76.0) sono a comportamento /1.

- ◆ **Istiocitosi (o granulomatosi) a cellule di Langerhans, NAS M-9751/1**: assimilata all'Istiocitosi X, NAS.
- ◆ **Istiocitosi (o granulomatosi) a cellule di Langerhans unifocale (o monostotica), o Granuloma eosinofilo M-9752/1.**

- ◆ **Istiocitosi a cellule di Langerhans multifocale (o polioistotica)**, assimilata alla Malattia di Hand-Schüller-Christian, M-9753/1.

Leucemie

Innovazioni dell'ICD-O 3

L'ICD-O 3 ha attuato una significativa riorganizzazione nell'ambito delle leucemie, sia in termini di cambiamenti, scomparsa o immissione di singoli nuovi codici, sia per quanto concerne interi raggruppamenti.

- ◆ **Scomparsa di raggruppamenti.** Si eliminano ben sei raggruppamenti di leucemie, per mezzo di aggregazioni alle leucemie mieloidi, spostamento in altri gruppi ecc. In pratica, rimangono solo quattro gruppi di leucemie: NAS, linfoidi, mieloidi e le altre leucemie.
- ◆ **Immissione di nuovi codici basati su anomalie citogenetiche (soprattutto nella leucemia mieloide acuta).**⁵³ Per i Registri è molto importante sottolineare che, qualora queste anomalie siano incluse nella diagnosi ematologica, esse hanno la precedenza nella definizione nosografica del caso rispetto ad altri dati, come il citotipo FAB.
- ◆ **Immissione di nuove codifiche concernenti leucemie "secondarie".** Si tratta di codici specifici per le forme associate a mielodisplasia (LMA con displasia multilineare), oppure per leucemie correlate a terapie (agenti alchilanti, epipodofillotossina).
- ◆ **Eritroleucemia ed Eritremia acuta.** Sono ricondotte a LMA tipo M6 (FAB M6). L'Eritremia cronica viene ricondotta alla Policitemia vera.
- ◆ **Leucemia a cellule linfo-sarcomatose.** E' fatta rientrare nella Leucemia linfatica, NAS.
- ◆ **Leucemia mielomonocitica cronica.** Rimane fra le "altre" leucemie.
- ◆ **Leucemie monocitiche.** Sono ricondotte alla leucemie mieloidi (a parte la mielomonocitica cronica).
- ◆ **Leucemie basofile, eosinofile, megacarioblastiche e sarcoma mieloide.** Rientrano nelle leucemie mieloidi.
- ◆ **Panmielosi acuta e Mielofibrosi acuta.** Sono unificate e fatte rientrare nelle leucemie mieloidi.
- ◆ **Leucemia plasmacellulare.** Passa ai tumori plasmacellulari.
- ◆ **Leucemia eosinofila cronica e neutrofila cronica.** Queste nuove definizioni sono collocate fra i disordini mieloproliferativi cronici.

Citotipo FAB

Il sistema FAB (French-American-British)⁵⁴ è una classificazione delle leucemie linfoidi e mieloidi basata su campioni colorati con metodologie standard: esso fornisce una buona classificazione delle leucemie su base morfologica e citochimica. In uso da circa 30 anni, è tuttora accettato a livello internazionale. Negli ultimi anni l'impiego di tecniche immunologiche, citogenetiche e di biologia molecolare ha permesso di integrare e migliorare il sistema FAB tramite la formulazione della classificazione MIC

(Morphology, Immunology, Cytogenetics, Working Formulation). La MIC è perciò un'integrazione migliorativa della FAB. Per questo motivo, ove esistano precise diagnosi ematologiche, le leucemie correlate a determinate anomalie citogenetiche devono essere registrate usando i codici specifici, ricorrendo a quelli relativi alla classificazione FAB quando rappresentino l'unica informazione disponibile.

Classificazioni nosologiche

Le leucemie sono comprese fra i codici M-9800 e M-9948 dell'ICD-O 3. Tutti i codici sono in comportamento /3 (con sede C42.1). Esse sono divise, in modo molto semplificato, in quattro gruppi.

◆ Leucemie NAS

- ◆ **Leucemia non specificata** M-9800/3 (ICD-9: 208.9; ICD-10: C95.9).
- ◆ **Leucemia acuta non specificata** M-9801/3 (ICD-9: 208.0; ICD-10: C95.0).
- ◆ **Leucemia acuta bifenotipica o bilineare o a linearità mista** M-9805/3 (ICD-9: 208.8; ICD-10: C95.7) Sono leucemie con espressioni fenotipiche miste linfoidi e mieloidi (polifenotipiche); il 15-25% delle LLA esprime antigeni specifici della serie mieloidi e, viceversa, nelle LMA si trovano sovente espressioni di antigeni linfoidi: si valuta che esse siano circa il 15-20% delle leucemie acute.

◆ Leucemie linfoidi

- ◆ **Leucemia linfoide (o linfatica, o linfocitica), NAS** M-9820/3 (ICD-9: 204.9; ICD-10: C91.9) Include la linfoide subacuta, la linfoide aleucemica e la Leucemia a cellule linfo-sarcomatose.
- ◆ **Leucemia linfocitica cronica** M-9823/3 E' la LLC già trattata nel capitolo Linfomi.
- ◆ **Leucemia a cellule di Burkitt** M-9826/3 E' la FAB L3, già trattata nel capitolo Linfomi con il Linfoma di Burkitt M-9687/3.
- ◆ **Leucemia a cellule T dell'adulto/linfoma (HTLV-1 positivo) o Linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto** M-9827 (ICD-9: 204.8; ICD-10: C91.5) Neoplasia T correlata al virus HIV-1.
- ◆ **Leucemia linfocitica a grandi cellule T (o NK) granulati o Linfocitosi granulata a grandi cellule T** M-9831 (ICD-9: 204.8; ICD-10: C91.7) Chiamata anche Leucemia cronica LGL.
- ◆ **Leucemia prolinfocitica, NAS** M-9832/3, **a fenotipo B** M-9833/3, **a fenotipo T** M-9834/3 (ICD-9 204.8; ICD-10 C91.3).⁵⁵
- ◆ **Leucemia linfoblastica a cellule progenitrici (o precursor)** NAS M-9835/3, **a fenotipo B** M-9836/3, **a fenotipo T** M-9837/3: (FAB L1, FAB L2) Già trattata nel capitolo Linfomi, ai codici M-9727, M-9728 e M-9729.

◆ **Leucemie mieloidi**

- ◆ **Leucemia mieloide acuta, tipo M6, o FAB M6, o eritroide acuta, o eritroleucemia, mielosi eritremica, eritremia acuta (o Malattia di Di Guglielmo) M-9840/3 (ICD-9: 207.0; ICD-10: C94.0)**
Rara (2%) come LMA primitiva, ma ben più comune (20%) fra le leucemie secondarie a chemioterapia.
- ◆ **Leucemia mieloide (o granulocitica, o mielogena, o mielocitica, o mielomonocitica, o non linfocitica), NAS o mieloide subacuta o mieloide aleucemica M-9860/3 (ICD-9: 205.8, 205.9, 205.2, 206.8, 206.9, 206.2, 206.1; ICD-10: C92.7, C92.9, C92.2, C93.7, C93.9, C93.2, C93.1)**

Assimilata anche alla Leucemia eosinofila, monocitica NAS e monocitica subacuta, monocitica cronica e monocitica aleucemica.

- ◆ **Leucemia mieloide (o granulocitica o mielogena o mielocitica o non linfocitica) acuta, NAS M-9861/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.0)**
Per casi senza tipizzazione (FAB o altro). Questa codifica è anche correlata al successivo M-9930/3 (ICD-9: 205.3; ICD-10: C92.3) relativo al Sarcoma mieloide o granulocitico, o Cloroma, con cui potrebbe costituire un'unica entità nosologica.
- ◆ **Leucemia mieloide (o granulocitica, o mielogena, o mielocitica) cronica, NAS M-9863/3 (ICD-9: 205.1; ICD-10: C92.1)**

Tabella 44. Classificazione FAB della LLA e delle LMA

LLA				
Varietà FAB	Morfologia (May Grumwald)	Frequenza (%)	Distribuzione per età	
L1	❖ blasti di piccole dimensioni; ❖ scarso citoplasma	10-25	più frequente nel bambino	
L2	❖ blasti grandi ed eterogenei ❖ uno o più nucleoli	70-80	più frequente nell'adulto	
L3	❖ blasti vacuolati iperbasofili ❖ nucleoli e vacuoli nucleari	1-5	più frequente nel bambino	

LMA				
Varietà FAB	Morfologia midollare	Citochimica	Antigeni cellulari	Frequenza (%)
M1	mieloblasti >90%	❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo	CD13; CD31; CD33; CD34; HLA-DR	15-20
M2	mieloblasti <90%	❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo ❖ esterasi positive NaF resistenti	CD13; CD15; CD31; CD33; HLA-DR	25-35
M3	blasti ipergranulati con corpi di Auer	❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo	CD13; CD31; CD33	3-8
M3v	blasti con fini granuli bi- o plurilobati	❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo	CD13; CD31; CD33, CD2	1
M4	mieloblasti <80% monoblasti >20%	❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo ❖ esterasi positive NaF resistenti e inibite	CD11c; CD13; CD14; CD15; CD31; CD33; HLA-DR	20-25
M5a	monoblasti >80%	esterasi positive NaF inibite	CD11b; CD11c; CD13; CD14, CD15; CD31; CD33; CD68; HLA-DR	5-10
M5b	❖ monoblasti ❖ promonoblasti ❖ monociti	esterasi positive NaF inibite	CD11b; CD11c; CD13; CD14, CD15; CD31; CD33; CD68; HLA-DR	2-6
M6	❖ eritroblasti >50% ❖ mieloblasti >30%	❖ PAS positività ❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo	glicoforina-A	3-5
M7	❖ blasti di tipo linfoide >30% ❖ mielofibrosi	perossidasi piastrinica positiva	CD41; CD42; CD61; glicoproteine IIb/IIIa	1-3

Senza ulteriori definizioni citogenetiche.

- ◆ **Leucemia promielocitica acuta, t(15;17) (q22;q11-12), o PML/RAR-alfa, FAB M3 M-9866/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.4)**
Rappresenta circa il 5-10% delle LMA ed è un classico esempio di codifica oggi validata da tipiche anomalie citogenetiche.
- ◆ **Leucemia mielomonocitica acuta, FAB M4 M-9867/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.5)**
Rappresenta circa il 20-30% delle LMA.
- ◆ **Leucemia basofila acuta M-9870/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.7).**
- ◆ **Leucemia mieloide acuta con eosinofili midollari anormali, t(16;16)(p13;q11), o CBF-beta/MYH11, FAB M4Eo M-9871/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.5)**
Altro tipico esempio di leucemia acuta sostenuta da anomalie citogenetiche.
- ◆ **Leucemia mieloide acuta, con minima differenziazione, o leucemia mieloblastica acuta, cosiddetta "FAB M0" M-9872/3 (ICD-9: CM 205.00-01; ICD-10: C92.0).**
- ◆ **Leucemia mieloide acuta senza maturazione, FAB M1 M-9873/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.0)**
Rappresenta circa il 15-20% delle LMA.
- ◆ **Leucemia mieloide acuta con maturazione, FAB M2, NAS M-9874/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.0)**
Rappresenta circa il 10-15% delle LMA.
- ◆ **Leucemia mieloide cronica, BCR/ABL positiva, o LMC cromosoma Philadelphia (Phi1) positiva, o t(9;22)(q34;q11) M-9875/3 (ICD-9: CM 205.10-11; ICD-10: C92.1).**
- ◆ **Leucemia mieloide cronica atipica, BCR/ABL negativa, o LMC atipica, cromosoma Philadelphia (Phi1) negativa M-9876/3 (ICD-9: 205.1; ICD-10: C92.1).**
- ◆ **Leucemia monocitica acuta, o monoblastica acuta, FAB M5 M-9891/3 (ICD-9: 206.0; ICD-10: C93.0)**
Circa il 2-5% delle LMA.
- ◆ **Leucemia mieloide acuta con displasia multilineare o leucemia con (o senza) precedente sindrome mielodisplastica M-9895/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.0)**
Esempio di LMA secondaria a mielodisplasia (questo dovrebbe essere il codice da utilizzare quando sia stata rilevata in precedenza una mielodisplasia, che con le nuove classificazioni ICD-O 3 diventa l'effettivo caso che entra in incidenza).
- ◆ **Leucemia mieloide acuta, t(8;21)(q22;q22), o AML1(CB-alfa)/ETO, FAB M2 M-9896/3 (ICD-9: 205.1; ICD-10: C92.0)**
E' una variante, con anomalia citogenetica, della M-9874/3 (vedi sopra) e rappresenta circa il 10-15% dei casi di LMA.
- ◆ **Leucemia mieloide acuta, con anomalità 11q23,**

o leucemia mieloide acuta, MLL M-9897/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.0).

- ◆ **Leucemia megacarioblastica (o megacariocitica) acuta, FAB M7 M-9910/3 (ICD-9: 207.2; ICD-10: C94.2)**
Rappresenta meno dell'1% delle LMA primitive, ma sembra essere il 20-50% delle leucemie secondarie a mielodisplasia.
- ◆ **Leucemia mieloide acuta correlata a terapia, NAS (agenti alchilanti, epipodofilottossina) M-9920/3 (ICD-9: 205.0; ICD-10: C92.0)**
Questo è il codice preferibilmente da utilizzare in una leucemia mieloide acuta esplicitata come secondaria a trattamento chemioterapico.
- ◆ **Sarcoma mieloide o granulocitico, o cloroma M-9931/3 (Vedi sopra, codice 9861).**
- ◆ **Panmielosi acuta con mielofibrosi, o mielofibrosi acuta, o mielosclerosi acuta (maligna) M-9931/3 (ICD-9: 207.8; ICD-10: C94.4, C94.5).**
- ◆ **Altre leucemie**
 - ◆ **Leucemia a cellule capellute (hairy cell leukemia) o tricoleucemia o reticoloendoteliosi leucemica M-9940/3 (ICD-9: 202.4; ICD-10: C91.4)**
Rappresenta il 2% circa delle leucemie dell'adulto.
 - ◆ **Leucemia mielomonocitica cronica NAS, tipo I, tipo II, in trasformazione (LMM Cr) M-9945/3 (ICD-9: CM 205.80-81; ICD-10: C92.7)**
Tale affezione viene anche da molti classificata fra le sindromi mielodisplastiche (SMD) ed è definita da una monocitosi assoluta con disgranulocitosi e una quantità di blasti mieloidi <5% nel sangue periferico, mentre nel midollo i blasti di tipo mielomonocitico dovrebbero essere fra il 5 e il 20%.
 - ◆ **Leucemia mielomonocitica giovanile (cronica), JMML M-9946/3 (ICD-9: 205.8; ICD-10: C92.7)**
Classificata spesso fra le SMD.
 - ◆ **Leucemia aggressiva a cellule NK M-9948/3 (ICD-9: 207.8; ICD-10: C94.7).**

Leucemie acute e croniche: incidenza e difficoltà di registrazione

Le leucemie hanno decorsi molto variabili a causa dell'aspetto clinico polimorfo: tutto ciò ha molta influenza sulla loro registrazione. Alcune difficoltà vanno sottolineate.

- ◆ Nella maggior parte dei casi non si trovano diagnosi nelle banche dati anatomico-patologiche perché diagnosi, tipizzazioni, citogenetica ecc., sono eseguite nei laboratori ematologici. La data d'incidenza dovrebbe essere quella del prelievo del primo esame positivo per leucemia: la diagnosi citomorfologica ematologica, eseguita su sangue periferico o su midollo, è equiparata alla normale citologia. Secondo le attuali disposizioni IARC anche un esame positivo citochimico, citogene-

tico ecc., se specifico della affezione in questione, può costituire base di incidenza: quindi, se il prelievo di un esame citogenetico positivo è stato eseguito prima della stessa diagnosi citoematologica della leucemia, la data del prelievo sarà la data di incidenza del caso. In genere, comunque, la prima diagnosi è quella citoematologica. In assenza del dato laboratoristico ematologico, si assumerà la data del primo ricovero per leucemia acuta desunta dalle SDO (molto spesso, è quasi la stessa della data citoematologica). Nelle leucemie acute si rinviene quasi sempre la diagnosi clinica nelle SDO, non così nelle croniche.

- ◆ Come già accennato a proposito della LLC-linfoma B linfocitico a piccole cellule, nelle leucemie croniche la prima diagnosi, la prima terapia e il successivo follow up sono sovente ambulatoriali. Per i Registri ciò comporta una serie di difficoltà nella definizione sia della data di incidenza, sia dell'esatta base diagnostica: questi problemi possono sovente essere risolti solo manualmente, con l'acquisizione dell'intera storia clinica del caso e l'esame delle varie documentazioni cliniche.
- ◆ E' comunque frequente, in queste situazioni, che il Registro consideri incidenti casi in realtà prevalenti, anche talora di alcuni anni; d'altro canto, la gestione solo ambulatoriale di molti di questi casi comporta inevitabilmente la perdita di alcuni di essi, di cui mai il Registro verrà a conoscenza. Questi problemi potrebbero essere risolti solo da uno stretto rapporto tra Registro e strutture ambulatoriali, day hospital ecc., che seguano questi casi ematologici.

Si ricorda infine che in base alle regole ENCR 1999 è possibile porre diagnosi di Leucemia, NAS (M-9800/3) anche non su base istocitologica, ma solo clinica o strumentale.

Sindromi mieloproliferative e mielodisplastiche croniche

Innovazioni dell'ICD-O 3

Questo gruppo di patologie neoplastiche ematologiche ha subito grandi trasformazioni con l'introduzione dell'ICD-O 3.

- ◆ *Passaggio a comportamento /3.* Un numero molto rilevante di patologie ematologiche passa da /1 a /3: la Policitemia vera, la Mielofibrosi (o Mielosclerosi), la Trombocitemia essenziale, la Malattia mieloproliferativa cronica NAS, l'Anemia refrattaria con le sue varianti e la Sindrome mielodisplastica NAS. Per i Registri il fatto è ancor più rilevante se si considera che molte di queste patologie sono piuttosto frequenti, soprattutto nelle fasce d'età più avanzate.
- ◆ *Nuove definizioni nosologiche citogenetiche.* Come nelle leucemie, si individuano nuove entità nosografiche su base citogenetica.
- ◆ *Nuove definizioni nosologiche di affezioni "secondarie".* Anche qui, come nelle leucemie, si individuano nuove entità nosografiche secondarie a terapia.

- ◆ *Introduzione di alcune definizioni nosologiche nuove.* Come le leucemie cronica eosinofila e neutrofila.
- ◆ *Altre affezioni rimangono in /1.* Come il Disordine linfoproliferativo, NAS e la Malattia mieloproliferativa, NAS.

Classificazioni nosologiche

L'intero gruppo di codifiche di queste patologie occupa i codici da M-9950 a M-9989: sono ora tutte con comportamento /3 (salvo le due sopra citate) e il codice topografico è sempre C42.1. Si distinguono tre raggruppamenti.

◆ Disordini mieloproliferativi cronici

- ◆ **Policitemia vera o rubra M-9950/3 (ICD-9: 238.4; ICD-10: D45)**
Anche chiamata Morbo di Vaquez, è assimilata all'Eritremia cronica.
- ◆ **Malattia mieloproliferativa cronica, NAS M-9960/3 (ICD-9: 238.7; ICD-10: D47.1)**
Per i casi a bassa definizione diagnostica.
- ◆ **Mielosclerosi (o Mielofibrosi) con metaplasia mieloide, o Mielofibrosi cronica idiopatica, o Mielosclerosi megacariocitica o Metaplasia mieloide agnogenica M-9961/3 (ICD-9: 238.7; ICD-10: D47.1).**
- ◆ **Trombocitemia essenziale o idiopatica o emorragica M-9962/3 (ICD-9: 238.7; ICD-10: D47.3).**
- ◆ **Leucemia neutrofila cronica M-9963/3 (ICD-9: 205.1; ICD-10: C92.7).**
- ◆ **Sindrome ipereosinofila o leucemia eosinofila cronica M-9964/3 (ICD-9: 205.1; ICD-10: C92.7).**
- ◆ **Disordine infoproliferativo, NAS M-9970/1 (ICD-9: 238.7; ICD-10: D47.9).**
- ◆ **Malattia mieloproliferativa, NAS M-9975/1 (ICD-9: 238.7; ICD-10: D47.1).**

◆ Sindromi mielodisplastiche

- ◆ **Anemia refrattaria non specificata, oppure senza sideroblasti M-9980/3 (ICD-9: 284.9; ICD-10: D46.4, D46.0).**
- ◆ **Anemia refrattaria con sideroblasti, o sideroblastica, o con sideroblasti ad anello, RARS M-9982/3 (ICD-9: 285.0; ICD-10: D46.1).**
- ◆ **Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB, AREB I, AREB II) M-9983/3 (ICD-9: 285.8; ICD-10: D46.2).**
- ◆ **Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-T) M-9984/3 (ICD-9: 285.8; ICD-10: D46.3).**
- ◆ **Citopenia refrattaria con displasia multilineare M-9985/3 (ICD-9: 285.8; ICD-10: D46.7)**
Con evoluzione a LMA con displasia multilineare M-9895/3.
- ◆ **Sindrome mielodisplastica con sindrome da delezione 5q (5q-) M-9986/3 (ICD-9: 238.7; ICD-10: D46.7).**

- ♦ **Sindrome mielodisplastica correlata a terapia, NAS (da alchilanti, da epipodofillotossina) M-9987/3 (ICD-9: 238.7; ICD-10: D46.7)**
Questo è il codice preferibilmente da utilizzare in una mielodisplasia esplicitata come secondaria a trattamento chemioterapico.
- ♦ **Sindrome mielodisplastica NAS, o preleucemia o sindrome preleucemica M-9989/3 (ICD-9: 238.7; ICD-10: D46.9).**

Policitemia vera o rubra (PV, Morbo di Vaquez)

La PV è una malattia neoplastica clonale originata dalle cellule emopoietiche pluripotenti. Di conseguenza, l'iperproduzione di eritrociti è veramente primitiva, non correlata a ipossia o a sovrapproduzione di eritropoietina. I criteri per distinguere fra la policitemia vera e le policitemie secondarie sono riportati nel riquadro di questa pagina. Le policitemie secondarie sono affezioni molto comuni, prevalentemente dovute a ipossia tissutale (come in certe malattie croniche polmonari o cardiache, emoglobinopatie, altitudine ecc.), a iperincrementazione di eritropoietina (come in certe neoplasie maligne di rene, fegato, ovaio ecc.) o a certe altre malattie renali, adrenocorticali eccetera. In una percentuale dei casi la PV può evolvere verso la mielofibrosi o una Leucemia mieloide acuta (LMA). In generale richiede una terapia di contenimento della massa circolante (salassi, terapia citoriduttiva) e si associa a un'elevata comorbilità cardiovascolare.

Mielosclerosi con metaplasia mieloide (MMM) o Mielofibrosi idiopatica (MI)

È un'affezione neoplastica della serie eritrocitica, granulocitica e, raramente, megacariocitica, con fibrosi midollare e metaplasia mieloide splenica ed epatica.^{57,58} Essa è assimilata, nell'ambito della codifica M-9961/3, alla Mielofibrosi cronica idiopatica (MI) e richiede terapie trasfusionali. Le complicanze mortali più comuni di queste affezioni sono quelle infettive ma, circa nel 10% dei casi, la malattia evolve verso una LMA. La differenziazione fra le varie sindromi mieloproliferative (PV, MI, ET), la Leucemia mieloide cronica (LMC) e le reazioni leucemoidi è talora difficile e clinicamente complessa, ed è talora causa di diagnosi contraddittorie, alternanti nel tempo, confuse, che possono mettere in seria difficoltà i Registri. La **tabella 45** (pag. 1119) può fornire qualche chiarimento.

Trombocitemia essenziale (ET)

Altrimenti indicata anche come Trombocitemia primitiva o idiopatica cronica, è un'affezione neoplastica che colpisce la cellula ematopoietica pluripotente, provocando alti livelli di trombociti circolanti. Anche in questo caso vi sono dei criteri diagnostici per poter distinguere fra trombocitemia primitiva e trombocitemie secondarie

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA PV

Criteri maggiori:

- ❖ aumento massa GR >25% rispetto al valore medio o ematocrito >60% (uomini) e >56% (donne)
- ❖ assenza di cause di eritrocitosi secondaria (normale saturazione O₂ arterioso, non incremento di EPO)
- ❖ splenomegalia palpabile
- ❖ presenza mutazione JAK2 V617F o di altre anomalie citogenetiche (esclusa bcr/abl) nelle cellule emopoietiche

Criteri minori:

- ❖ trombocitosi >400 x 10⁹/L
- ❖ neutrofilia (neutrofili >10x10⁹/L; >12,5x10⁹/L nei fumatori)
- ❖ splenomegalia radiologicamente documentata
- ❖ colonie eritroidi endogene o bassi livelli di EPO

Diagnosi di PV se sono soddisfatti:

- ❖ i primi due criteri maggiori + un altro criterio maggiore
- ❖ i primi due criteri maggiori + due criteri minori

* American Society of Hematology 2005⁵⁶

(vedi riquadro in questa pagina). Queste ultime sono piuttosto comuni e sono dovute ad affezioni acute (emorragie acute, infezioni o infiammazioni acute, rebound post-trombocitopenia, risposta a farmaci ecc.), oppure croniche (deficit di ferro, anemie emolitiche, splenectomia, malattie croniche infettive o infiammatorie, stesse neoplasie maligne ecc.). Anche se raramente, pure la ET può evolvere verso un quadro di LMA. In generale richiede una terapia citoriduttiva e si associa a un'alta comorbilità cardiovascolare.

Sindromi mielodisplastiche (MDS o SMD)

Le MDS sono difetti acquisiti della cellula staminale ematopoietica

CRITERI DIAGNOSTICI NELLA ET⁵⁹

Criteri maggiori:

- ❖ trombocitosi > 600.000/mm³ per almeno 2 mesi
- ❖ presenza della mutazione JAK2 V617F

Criteri minori:

- ❖ assenza di cause di trombocitosi reattiva (normali indici infiammatori)
- ❖ nessuna evidenza di carenza marziale (ferro)
- ❖ nessuna evidenza di PV
- ❖ nessuna evidenza di LMC
- ❖ nessuna evidenza di mielofibrosi
- ❖ nessuna evidenza di mielodisplasia

Si pone diagnosi di ET se sono soddisfatti:

- ❖ due criteri maggiori + gli ultimi quattro minori (JAK pos.)
- ❖ primo criterio maggiore + tutti i sei minori (JAK neg.)

Tabella 45. Differenziazione fra LMC, varie sindromi mieloproliferative e reazione leucemoide

Caratteri	LMC	PV	MI	ET	Reazione leucemoide
leucocitosi	+++	+	+	+	+
splenomegalia	++	+	+++	+	-
eosinofili nel sangue periferico	++	+	+	+	-
basofili nel sangue periferico	++	+	+	+	-
piastrinosi	++	+	+	+++	-
fibrosi midollare	++	+	+++	+	-
fosfatasi alcalina leucocitaria	rid./assente	normale	aum./norm.	aum./norm.	normale
cromosoma Ph ¹	+	-	-	-	-

topoietica in cui un clone atipico sostituisce progressivamente gli elementi normali. Si verificano alterazioni di tutte le serie maturative midollari, con perdita progressiva della differenziazione: ciò determina una citopenia periferica interessante una o più linee cellulari, pur in presenza di un midollo osseo iper- o normocellulare. Il clone mielodisplastico è generalmente instabile e perciò le MDS evolvono, dopo periodi variabili, in leucemie acute. Circa il 40% dei casi evolve in leucemia acuta, ma già una parte importante dei casi decede in fase preleucemica per complicazioni legate alla citopenia cronica.

Le MDS si suddividono in primitive e secondarie. Le MDS secondarie (vedi codice M-9987/3) possono essere dovute a esposizione ad agenti mutageni o leucemogeni ma, per la maggior parte, sono dovute a trattamenti radio-chemioterapici per neoplasie primitive. Per quanto concerne le MDS primitive, esiste anche una loro classificazione FAB. Sono stati individuati cinque diversi tipi di MDS primitive, a seconda della prevalenza delle diverse anomalie nel sangue e nel midollo osseo (comprendendo anche la LMMCr, codice M-9945/3).

- ◆ **Anemia refrattaria (AR):** nel midollo sideroblasti ad anello <15%;
- ◆ **Anemia sideroblastica idiopatica acquisita (ASIA), o Anemia refrattaria con sideroblasti:** sideroblasti ad anello >15%;
- ◆ **Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB):** blasti mieloidi nel sangue periferico fino al 5%, nel midollo dal 5 al 20%;
- ◆ **Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione leucemica (AREB-T):** blasti mieloidi nel san-

gue periferico superiori al 5%, nel midollo dal 20 al 30%;

- ◆ **Leucemia mielomonocitica cronica (LMMCr):** codice 9945.

Problemi di registrazione nelle sindromi mieloproliferative e nelle MDS

Tutte le affezioni rientranti in questa sezione sono entità nosologiche difficili da registrare per un Registro tumori. In generale, esse fanno aumentare, anche considerevolmente, i casi in cui si richiede una risoluzione manuale (attraverso l'esame analitico della documentazione clinica). Trattandosi di affezioni abbastanza comuni che interessano, di regola, le fasce di età più avanzate, si può sospettare che in genere siano malattie oggi in progressivo e costante aumento di incidenza. Di conseguenza, la loro registrazione in comportamento /3 provoca, nei Registri, due effetti abbastanza significativi: da un lato, l'aumento netto dei casi totali delle neoplasie ematologiche, intese a comportamento maligno (/3), da un altro, l'aumento dei casi di neoplasie ematologiche multiple perché, come ampiamente documentato da quanto più sopra esposto, molte di queste entità nosologiche comportano la progressione verso seconde neoplasie maligne ematologiche. Inoltre, gran parte di queste malattie sono diagnosticate, curate e seguite ambulatorialmente, anche per molto tempo (decenni in certi casi), presso strutture ematologiche poliambulatoriali, day hospital eccetera, ragion per cui i Registri hanno notevoli difficoltà nel ricostruire le storie cliniche dei casi e nello stabilire l'esatta data di incidenza. In aggiunta, queste affezioni appaiono talora

Tabella 46. MDS: caratteristiche e prognosi

Varietà FAB	Blasti midollari (%)	Sideroblasti midollari (%)	Grado di displasia midollare	Evoluzione leucemica acuta (%)	Sopravvivenza mediana (mesi)
ASIA	<5	>15	+	1-5	60
AR	<5	<15	+	15	40
AREB	5-20	variabile	++	40-50	12-15
AREB-T	20-30	variabile	++	90	5-10
LMMCr	1-20	variabile	++	30	20

agli stessi clinici incerte e complesse (vedi molte delle tabelle sui “Criteri diagnostici”). Di conseguenza, i Registri si trovano di fronte frequenti discordanze o alternanze diagnostiche (o di codifica) relative allo stesso caso clinico, nel decorso di alcuni anni, con possibilità anche di non rilevare eventuali molteplicità tumorali. Le difficoltà per i Registri sono qui riassunte.

- ◆ *Difficoltà a rintracciare le diagnosi istopatologiche dei casi.* Esse spesso non si trovano nelle banche dati anatomicopatologiche e, anche quando vi sono, rappresentano spesso casi non incidenti, perché si tratta di indagini eseguite nel follow up, e non all’inizio del caso. Oltre a ciò, molto spesso le banche dati patologiche non identificano ancora queste affezioni in /3, ma in /1, provocando ulteriori difficoltà. Le diagnosi stesse poi, molto spesso sono solo ematologiche, su strisci di sangue periferico o midollo osseo, oltre che citogenetiche, o altro.
- ◆ *Difficoltà nell’individuare i ricoveri clinici nelle SDO.* Devono essere selezionati dei codici ICD-9 che, in gran parte, non fanno parte del tradizionale intervallo 140-208, largamente usato dai Registri. Inoltre, similmente a quanto detto sopra, non sempre il primo ricovero clinico corrisponde alla vera incidenza del caso ma sovente si tratta di ricoveri per complicazioni, terapie o esami particolari nell’ambito di un lungo decorso clinico, talora iniziato ambulatorialmente, anche diversi anni prima. Comunque i codici ICD-9 CM (o ICD-10) da usare per la ricerca dei casi in SDO sono: 238.4, 238.7, 284.9, 285.0 e 285.8 per l’ICD-9 (D45, D46.0, D46.1, D46.2, D46.3, D46.7, D46.9, D47.1, D47.3 e D47.9 per l’ICD-10).
- ◆ *Difficoltà nell’individuare la data di incidenza, casi indefiniti e prevalenza.* Per tutte le ragioni sopra accennate, in molti casi risulta abbastanza difficile localizzare la corretta data di incidenza. Diversi casi saranno a incidenza ambulatoriale; in tutti gli altri si applicheranno le regole generali, ben note per tutte le altre neoplasie. Siccome spesso i decorsi clinici sono lunghi, l’entità dei casi prevalenti sarà inevitabilmente molto cospicua e ci sarà anche un certo numero dei casi “indefiniti” (cioè a data di incidenza indefinita). Comunque, in considerazione delle disposizioni IARC che rendono operativo l’ICD-O 3 già per i dati di incidenza 1998-2002, tutte le entità nosografiche precedentemente /1 devono essere registrate e/o vanno ricodificate con comportamento /3 a partire dall’1.1.1998: questo ovviamente sta a significare che tutti i casi concernenti queste patologie, incidenti fino a tutto il 31.12.1997, possono essere trattati come prevalenti allo scenario di Registro contrassegnandoli come casi “P” o “M”, a seconda che siano insorti prima o dopo l’inizio della registrazione.
- ◆ *Difficoltà nell’individuare l’esatta base diagnostica, casi clinicamente incerti e diagnosi o codifiche erronee.* Il numero dei casi clinicamente incerti o confusi può essere notevole; quasi sempre queste patologie sono gravate, nel

le SDO, da codifiche errate, contraddizioni, alternanze dei codici e anche veri errori diagnostici. Ovviamente vale il principio che “il Registro deve registrare e non fare diagnosi”, ma nel caso di contraddizioni diagnostiche, alternanza di codifiche ecc., il Registro dovrà assumere la diagnosi clinica più verosimilmente esatta, in base ai criteri sopra esposti nelle varie tabelle. Inoltre, si assumerà sempre la diagnosi di livello qualitativo superiore, nel senso che la definizione citoematologica o istopatologica del caso avrà sempre la precedenza, tenendo però presente che, in questi casi, anche le definizioni citogenetiche possono essere fondamentali per la risoluzione del caso in questione, come già chiarito sopra nella parte nosografica.

- ◆ *Difficoltà nell’individuare il caso nei certificati di morte.* Nell’eventualità di decesso per causa primaria nell’ambito di queste patologie, i certificati di morte per la ricerca dei DCI dovrebbero essere esaminati anche per i codici di cui si è già sopra data indicazione (ICD-9 e ICD-10), al di fuori del tradizionale intervallo ICD-9 140-208. Nel caso invece dei frequenti decessi per seconda neoplasia (es: Leucemia acuta) con codici 140-208, il problema non si pone. Occorre inoltre ricordare che l’exitus a causa di queste nosologie è spesso contrassegnato dal manifestarsi di una “crisi blastica”: a meno che il clinico in cartella clinica o il compilatore della scheda Istat non esplicitino la diagnosi di leucemia, la crisi blastica non deve essere considerata dal Registro come evoluzione leucemica.
- ◆ *Perdita di casi.* Come ricordato per la LLC, la perdita di un certo numero di casi, per le stesse ragioni, appare molto probabile; ciò rende necessaria una valutazione di confronto per ogni anno.

Neoplasie ematologiche multiple

Come sopra esposto in diversi punti, vi sono notevoli possibilità che le patologie neoplastiche ematologiche siano sequenziali nel tempo, nel senso che si presentano (e quindi, per un Registro, incidano come seconda neoplasia) a seguito di un primo evento neoplastico, ben separato e già identificato dal Registro stesso. Premesso inoltre che le neoplasie ematologiche possono già predisporre a un secondo tumore solido (es: nella LLC), oppure che possono loro stesse essere secondarie a un altro tumore maligno (es: leucemie secondarie o mielodisplasie secondarie), bisogna sottolineare che non sempre vi è chiarezza sulla sequenzialità e sul vero isolamento di due patologie neoplastiche ematologiche succedentisi nel tempo.

Infine, c’è il problema dell’insorgenza di una leucemia secondaria a una precedente mielodisplasia o altra patologia mieloproliferativa. Se anche le regole ICD-O 3 e IARC prevedono che entri in incidenza solo il primo evento, è necessario raccogliere e registrare anche l’evento successivo, almeno per due buone ragioni:

- ◆ le leucemie mieloidi sono un terreno epidemiologico

molto attuale, connesso a fattori di rischio ambientali e occupazionali;

- ◆ è quindi necessario mantenere la piena conoscenza del trend e non perdere di vista, a causa di una sottoregistrazione, suoi eventuali mutamenti.

Per una migliore comprensione delle decisioni da adottare in materia di registrazione e tumori incidenti si rimanda alla tabella di cui al capitolo sui Tumori multipli.

Linfoma Hodgkin e non-Hodgkin

Le linee guida UKNCR hanno chiarito che i linfomi tipo Hodgkin e non-Hodgkin vanno comunque registrati separatamente, siano essi sincroni o metacroni, come del resto si evincerebbe dalle normali regole IARC, poiché essi sono comunque divisi da due diversi codici a tre cifre dell'ICD-9. Il caso del codice M-9596/3 (Linfoma composito Hodgkin e non-Hodgkin), peraltro molto raro e potenzialmente contraddittorio, costituisce un'eccezione: il Registro è infatti tenuto a registrare un solo tumore.

Codifiche miste e assunzione del codice a numero superiore

Come da vecchie regolamentazioni IARC, nel caso di codifiche istologiche miste il Registro dovrebbe assumere il codice a numero d'ordine superiore (es: il caso Adenocarcinoma tipo intestinale M-8144/3 e Adenocarcinoma tipo diffuso M-8145/3 si risolve utilizzando il codice M-8145/3). Queste disposizioni generali sono confermate dall'ICD-O 3 (regola K), **ma ciò non riguarda le neoplasie ematologiche**. Per i tumori ematologici si raccomanda infatti di codificare la morfologia più specifica. Per esempio, se una diagnosi di Linfoma B diffuso a grandi cellule, NAS (M-9680/3) è corretta in sede di revisione a Linfoma a cellule mantellari (M-9673/3), il codice M-9673/3 viene assunto come base diagnostica pur essendo inferiore, perché è più specifico di M-9680/3, che è una codifica NAS. In altri casi dubbi in cui non si possano stabilire differenze sulla base di specificità/aspecificità, occorre riferirsi al codice più verosimile sulla base della documentazione clinico-patologica (ricorrenze, conferme ecc.).

Data di incidenza ambulatoriale

Un numero molto rilevante di patologie neoplastiche ematologiche è spesso a diagnosi ambulatoriale. Esaminando quanto più sopra esposto nei vari raggruppamenti di queste patologie, nelle seguenti entità nosologiche possono essere rilevanti percentuali di individuazione clinica ambulatoriale isolata dell'affezione.

- ◆ Linfomi a bassa malignità o cronici (principalmente LNH B linfocitico a piccole cellule, LLC correlato, micosi fungoide ecc.);
- ◆ Mieloma multiplo (in stadi non avanzati, o smouldering ecc.), altre affezioni immunoproliferative ecc.;
- ◆ Leucemie prevalentemente croniche (come LLC, LMC, LMMCr, *hairy cell leukemia* ecc.);

- ◆ Malattie mieloproliferative e MDS (come PV, MMM o MI, ET, AR, ASIA, AREB ecc.): in queste affezioni si pensa che, oggi, oltre il 50% dei casi incida ambulatorialmente.

Esempi delle caratteristiche di questi casi, in termini di registrazione:

- ◆ individuato un caso, il Registro ricostruisce una storia, sicuramente iniziata in una precisa data ambulatoriale, situata oltre tre mesi in anticipo rispetto a qualsivoglia altro dato istopatologico o clinico;
- ◆ nel caso in questione, mancano dati cito-istopatologici nelle banche dati, o perlomeno tali dati sono posteriori, oltre tre mesi, alla data ambulatoriale individuata;
- ◆ nel caso in questione mancano dati clinici nelle SDO, o perlomeno tali dati sono posteriori, oltre tre mesi, alla data ambulatoriale individuata.

In realtà, in un numero molto importante di casi la data ambulatoriale di diagnosi spesso anticipa, non solo di tre mesi, ma di alcuni anni, il primo ricovero nelle SDO, o la prima diagnosi istopatologica. Appare perciò evidente che in queste affezioni i classici criteri per stabilire la data di incidenza (data del prelievo del primo esame cito-istologico positivo oppure, in mancanza del primo dato, data del primo ricovero clinico), appaiono piuttosto insufficienti per stabilire un vero inizio di malattia.

In conclusione, in tutti i casi in cui il Registro abbia individuato una prima sicura data ambulatoriale di inizio accertato della malattia, **anteriore di almeno 3 mesi qualsiasi altro dato**, lo stesso Registro è autorizzato a utilizzare tale data come data di incidenza del caso in questione.

Tumori rari

Nella definizione di tumori rari trovano collocazione diverse nosologie, così schematizzabili:

- ◆ neoplasie in sedi di per sé infrequenti (es: neoplasie dell'occhio, neoplasie ossee);
- ◆ neoplasie la cui morfologia è infrequente in una sede di per sé frequente;
- ◆ neoplasie di tessuti ectopici;
- ◆ neoplasie con morfologia atipica nella sede indicata (forme in cui l'ICD-O 3 specifica una sede, non corrispondente con quella registrata);
- ◆ neoplasie la cui morfologia ha un comportamento atipico (forme con comportamento non riportato in ICD-O 3);
- ◆ neoplasie comuni, incidenti in età atipiche (es: mesotelioma in età giovanile).

Come regola generale, si tratta di casi per i quali il Registro deve raccogliere tutta la documentazione utile alla conferma della diagnosi. Infatti:

- ◆ nel caso di neoplasie in sedi di per sé infrequenti, la perdita anche di un solo caso (o l'accreditamento di un caso dubbio) genera sostanziali cambiamenti nei tassi;

Tabella 47. OMS: classificazione istologica dei tumori del sistema emolinfopoietico⁶⁰

Linfoma di Hodgkin

9651/3	Linfoma di Hodgkin, ricco di linfociti
9652/3	Linfoma di Hodgkin, cellularità mista, NAS
9653/3	Linfoma di Hodgkin, deplezione linfocitaria, NAS
9659/3	Linfoma di Hodgkin, predominanza nodulare linfocitaria
9650/3	Linfoma di Hodgkin
9663/3	Linfoma di Hodgkin, sclerosi nodulare, NAS

Linfomi a cellule B

a cellule "precursor"

9728/3	Linfoma linfoblastico a cellule "precursor" B
9836/3	Leucemia linfoblastica a cellule "precursor" B

a cellule B mature

9670/0	Linfoma maligno a piccoli linfociti B, NAS
9671/3	Linfoma maligno linfoplasmocitico
9673/3	Linfoma a cellule mantellari
9678/3	Linfoma delle cavità sierose (<i>primary effusion lymphoma</i>)
9679/3	Linfoma mediastinico a grandi cellule B
9680/3	Linfoma maligno a grandi cellule B, diffuso, NAS
9687/3	Linfoma di Burkitt, NAS
9689/3	Linfoma splenico a cellule B della zona marginale
9690/3	Linfoma follicolare, NAS
9699/3	Linfoma a cellule B della zona marginale, NAS (MALT)
9731/3	Plasmocitoma, NAS
9732/3	Mieloma multiplo
9734/3	Plasmocitoma extramidollare (non insorgente nell'osso)
9823/3	Leucemia linfocitica cronica a cellule B
9826/3	Leucemia a cellule di Burkitt
9833/3	Leucemia prolinfocitica, tipo a cellule B
9940/3	Leucemia a cellule capellute (<i>hairy cell</i>)

a incerto potenziale maligno

9766/1	Lesione angiocentrica immunoproliferativa (granulomatosi linfoide)
9970/1	Disordine linfoproliferativo, NAS

Linfomi a cellule T e NK

a cellule "precursor"

9727/3	Linfoma linfoblastico a cellule "precursor", NAS
9729/3	Linfoma linfoblastico a cellule "precursor" T
9837/3	Leucemia linfoblastica a cellule "precursor" T

a cellule T e NK mature

9700/3	Micosi fungoide
9701/3	Sindrome di Sézary
9702/3	Linfoma a cellule T mature, NAS
9705/3	Linfoma angioimmunoblastico a cellule T
9708/3	Linfoma sottocutaneo simil panniculitico a cellule T
9714/3	Linfoma anaplastico a grandi cellule, tipo a cellule T e Null
9716/3	Linfoma epatosplenico a cellule T $\gamma\delta$
9717/3	Linfoma intestinale a cellule T
9718/3	Malattia linfoproliferativa primitiva cutanea a cellule T CD30+
9719/3	Linfoma nasale e tipo nasale a cellule NK/T
9827/3	Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto (HTLV-1 positivo)
9831/3	Leucemia linfocitica a grandi cellule T granulari
9834/3	Leucemia prolinfocitica, tipo a cellule T
9948/3	Leucemia aggressiva a cellule NK

Tumori mastocitici

9740/1	Mastocitoma, NAS
9740/3	Sarcoma mastocitico
9741/1	Mastocitosi sistemica
9741/3	Mastocitosi maligna
9742/3	Leucemia mastocitica



- ◆ negli altri casi è molto probabile la richiesta di una revisione del caso, sia in seguito all'utilizzazione di software di verifica (*IARCTools*, *DEPedit*), sia come procedura di verifica della Banca dati AIRT o della stessa IARC.

Tuttavia l'approccio più corretto, una volta effettuate tutte le verifiche, è non denegare la diagnosi clinica, specie se sostenuta da una solida documentazione. Si raccomandano, laddove possibile, la consultazione e l'incrocio dei dati con eventuali Registri specializzati (mesotelioma, retinoblastoma, dell'osso ecc.) per un reciproco arricchimento e completamento.

Tumori infantili

I tumori che insorgono in età pediatrica (0-14 anni) presentano importanti differenze rispetto a quelli degli adulti:

- ◆ costituiscono l'1-2% di tutti i tumori diagnosticati nel corso della vita;

- ◆ i tassi di incidenza sono compresi tra 140-180 casi per milione di bambini per anno;

- ◆ dopo le malformazioni congenite e gli incidenti, sono la causa di morte più frequente nei bambini di 1-14 anni;

- ◆ differiscono per tipo istologico, distribuzione e prognosi dai tumori insorti in età adulta: le leucemie rappresentano la neoplasia più frequente, seguite dai tumori del Sistema nervoso centrale e dai linfomi; la massima frequenza di casi si osserva nei bambini tra 0 e 4 anni di età (42,5%); per la maggior parte delle sedi e/o dei tipi istologici la frequenza è maggiore tra i maschi;

- ◆ gli oncologi pediatri affrontano scelte terapeutiche in delicato equilibrio tra l'efficacia e il rischio di rilevanti effetti negativi sulla vita futura del piccolo paziente.

Il ruolo dei Registri dei tumori pediatrici di popolazione riveste quindi caratteri di specificità e può rispondere a diverse e nuove esigenze sorte negli ultimi anni in campo clinico e organizzativo.

Neoplasie degli istiociti e delle cellule linfoidi accessorie**neoplasie istiocitarie/macrofagiche**

9755/3 Sarcoma istiocitico

neoplasie a cellule dendritiche

9751/1 Istiocitosi a cellule di Langerhans, NAS
 9756/3 Sarcoma a cellule di Langerhans
 9757/3 Sarcoma a cellule dendritiche interdigitate
 9757/1 Tumore a cellule dendritiche interdigitate
 9758/1 Tumore a cellule dendritiche, follicolare
 9758/3 Sarcoma a cellule dendritiche follicolare

Leucemie mieloidi acute**con anomalie citogenetiche**

9866/3 Leucemia promielocitica acuta (t(15;17)(q22;q11-12) (FAB M3)
 9871/3 Leucemia mieloide acuta con eosinofili midollari anormali (FAB M4Eo)
 9896/3 Leucemia mieloide acuta t(8;21)(q22;q22)
 9897/3 Leucemia mieloide acuta con anormalità 11q23

con displasia multilineare

9895/3 Leucemia mieloide acuta con displasia multilineare

correlata a terapia

9920/3 Leucemia mieloide acuta correlata a terapia

non altrimenti categorizzate

9840/3 Leucemia mieloide acuta, tipo M6
 9867/3 Leucemia mielomonocitica acuta (FAB M4)
 9870/3 Leucemia basofila acuta
 9872/3 Leucemia mieloide acuta con minima differenziazione (FAB M0)
 9873/3 Leucemia mieloide acuta senza maturazione (FAB M1)
 9874/3 Leucemia mieloide acuta con maturazione (FAB M2)
 9891/3 Leucemia monocitica acuta (FAB M5)

9930/3 Sarcoma mieloide
 9931/3 Panmielosi acuta con mielofibrosi

a linea cellulare ambigua

9805/3 Leucemia acuta bifenotipica

Malattie mieloproliferative croniche

9875/3 Leucemia mielogena cronica BCR/ABL positiva
 9950/3 Policitemia vera
 9961/3 Mielosclerosi con metaplasia mieloide
 9962/3 Trombocitemia essenziale
 9963/3 Leucemia neutrofila cronica
 9964/3 Sindrome ipereosinofila
 9985/3 Citopenia refrattaria con displasia multilineare

Malattie mielodisplastiche/mieloproliferative

9945/3 Leucemia mielomonocitica cronica, NAS
 9876/3 Leucemia mieloide cronica atipica BCR/ABL negativa
 9946/3 Eucemia mielomonocitica giovanile
 9975/3 Malattia mielodisplastica/mieloproliferativa, inclassificabile

Sindromi mielodisplastiche

9980/3 Aneimia refrattaria
 9982/3 Anemia refrattaria con sideroblasti
 9985/3 Citopenia refrattaria con displasia multilineare
 9983/3 Anemia refrattaria con eccesso di blasti
 9986/3 Sindrome mielodisplastica con sindrome da delezione 5q(5q-)
 9989/3 Sindrome mielodisplastica, NAS

Tuttavia possono presentarsi problemi specifici nella rilevazione e registrazione dei tumori in età pediatrica.

- ◆ I percorsi di diagnosi e ricovero per i tumori pediatrici sono diversi da quelli per i tumori dell'adulto.
- ◆ Alcuni tipi istologici (retinoblastoma, neuroblastoma, tumore di Wilms) si osservano solo in età pediatrica.
- ◆ I Registri dei tumori pediatrici registrano anche i tumori benigni a localizzazione endocranica.
- ◆ Alcune patologie sono borderline e vengono inserite solo se presentano caratteri di malignità (teratomi e reticolo-istocitosi).
- ◆ La diagnosi istologica è essenziale per una classificazione corretta (la classificazione attualmente in uso è l'*International Childhood Cancer Classification, ICC61*); la verifica dei casi con istologia non tipica per l'età è inclusa tra i controlli effettuati tramite il *Child-Check Program*. La sede della neoplasia è meno rilevante che nell'adulto e riveste un ruolo marginale nella classificazione.

- ◆ Per le leucemie e i linfomi non-Hodgkin è utile disporre anche della classificazione immunologica.
- ◆ Le analisi dell'incidenza dovrebbero essere fatte per classi di età diverse dallo standard delle classi quinquennali; in particolare, è importante misurare l'incidenza nel primo anno di vita. Questo richiede che sia le popolazioni annuali, sia le date di nascita, di incidenza e di follow up siano espresse almeno come mese e anno.
- ◆ I Registri specializzati e i Registri generali danno un peso diverso nei loro percorsi di rilevazione al contributo delle anatomie patologiche (maggiore per i Registri generali) e della rilevazione diretta nei reparti (maggiore per i Registri dei tumori pediatrici). Il problema può essere critico per le leucemie che nei reparti grandi possono avere una diagnosi iniziale fatta nel laboratorio del reparto e una diagnosi approfondita in laboratori che lavorano per l'intera rete dei pediatri oncologi (es: il laboratorio di Padova). Gli esami citolo-

Tabella 48. Classificazione dei tumori infantili

Codici ICC	Descrizione	Codici ICC modificati dal SEER	
Leucemie	IA	Leucemia linfoide non acuta	011
	IA	Leucemia linfoide acuta	012
	IB	Leucemia acuta non linfocitica	013
	IC	Leucemia mieloide cronica	015
	ID	Altra leucemia specificata	016
	IE	Leucemia, NAS	017
Linfomi e neoplasie reticolo-endoteliali	IIA	Linfoma di Hodgkin	021
	IIB	Linfoma non-Hodgkin	022
	IIC	Linfoma di Burkitt	023
	IID	Altre neoplasie reticoloendoteliali	024
	IIE	Linfoma,NAS	025
Neoplasie del SNC e intracraniche-intraassiali	IIIA	Ependimoma	031
	IIIB	Astrocitoma	032
	IIIC	Tumori neuroectodermici primitivi	033
	IIID	Altri gliomi	034
	IIIE	Neoplasie intracraniche e intraspinali- miscelanea (escl. a cellule germinali = XA)	035
	IIIF	Neoplasie intracraniche e intraspinali non specificate	036
Tumori del SN simpatico	IVA	Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma	041
	IVB	Altri tumori del sistema nervoso simpatico	042
Retinoblastoma	VA	Retinoblastoma	051
Tumori renali	VIA	Tumore di Wilms, Sarcoma rabdoide e a cellule chiare	061
	VIB	Carcinoma renale	062
	VIC	Tumori maligni del rene non specificati	063
Tumori epatici	VIIA	Epatoblastoma	071
	VIIIB	Carcinoma epatico	072
	VIIIC	Altri tumori maligni del fegato non specificati	073
Tumori maligni dell'osso	VIIIA	Osteosarcoma	081
	VIIIB	Condrosarcoma	082
	VIIIC	Sarcoma di Ewing	083
	VIIID	Altri tumori maligni specificati dell'osso	084
	VIIIE	Tumori maligni non specificati dell'osso	085
Sarcomi delle parti molli	IXA	Rabdomiosarcoma e Sarcoma embrionale	091
	IXB	Fibrosarcoma, Neurofibrosarcoma e altre neoplasie fibromatose	092
	IXC	Sarcoma di Kaposi	093
	IXD	Altri sarcomi specificati dei tessuti molli	094
	IXE	Sarcomi non specificati dei tessuti molli	095
Neoplasie delle cellule germinali, trofoblastiche e altre delle gonadi	XA	Neoplasie a cellule germinali intracraniche e intraspinali	101
	XB	Altre neoplasie non gonadali a cellule germinali	102
	XC	Neoplasie a cellule germinali delle gonadi	103
	XD	Carcinoma delle gonadi	104
	XE	Altri e non specificati tumori maligni delle gonadi	105
Carcinomi e altre neoplasie maligne epiteliali	XIA	Carcinoma della corteccia surrenalica	111
	XIB	Carcinoma della tiroide	112
	XIC	Carcinoma nasofaringeo	113
	XID	Melanoma	114
	XIE	Carcinoma della cute	115
	XIF	Altri e non specificati carcinomi	116
Altre e non specificate neoplasie maligne	XIIA	Altri tumori maligni specificati	121
	XIIB	Altri tumori maligni non specificati	122
Non classificate		Non classificati dall'ICCC	999

gici su sangue e midollo sono inoltre spesso visti dall'ematologo in reparto e non si trovano in anatomia patologica.

- ◆ La ricerca dei casi ricoverati fuori Regione richiede percorsi diversi per l'adulto e per il bambino.

La migrazione sanitaria è elevata, ma quasi tutta verso Centri di oncologia pediatrica afferenti all'Associazione italiana di ematologia e oncologia pediatrica (AIEOP). Fanno eccezione in particolare i tumori cerebrali (ricoveri presso i reparti di neurochirurgia) e i retinoblastomi (ricoveri all'estero). Un problema emergente è costituito dalla rilevazione di casi residenti all'estero e giunti in Italia dopo la diagnosi. È opportuno che il controllo dei dati anagrafici presso il Comune di residenza sia condotto in modo sistematico prima dell'inserimento del caso nel Registro, sia per i vivi sia per i deceduti, per controllare gli errori dovuti alla migrazione sanitaria. Inoltre, in tal modo tutti i dati anagrafici, e non solo lo stato in vita, vengono verificati alla chiusura della campagna di rilevazione. D'altro canto, la gravità della prognosi (i tumori sono la seconda causa di morte nei bambini dopo il primo anno di vita in Italia) e l'età stessa della comparsa indirizzano a studi volti all'identificazione di fattori di rischio genetici, ambientali, iatrogeni e alla valutazione dei dati di sopravvivenza a livello di popolazione come indice dei progressi diagnostico-terapeutici.

L'utilità dei Registri tumori infantili (RTI) nasce dunque come risposta peculiare ai quesiti emersi dallo sviluppo dell'oncologia pediatrica degli ultimi decenni, attraverso una rilevazione attiva dei casi su scala regionale che vede direttamente coinvolti gli oncologi pediatrici anche attraverso le banche dati dell'AIEOP. Il limite è costituito dalla disponibilità di RTI in poche Regioni; nelle altre Regioni le stime di incidenza, sopravvivenza e trend sono possibili solo grazie al contributo dei Registri generali di popolazione. Di conseguenza, occorre prevedere due tipi di approccio operativo.

- ◆ Per i Registri operanti in aree coperte da un RTI c'è l'indicazione a procedere ad accordi con tale Registro al fine di ottimizzare la rilevazione. A tal fine, l'attività di rilevazione attiva nei Centri di oncologia e oncoematologia pediatrica (es: negli ospedali pediatrici specializzati) che normalmente abbiano un rapporto diretto con l'RTI può essere sostituita dall'acquisizione delle informazioni direttamente presso tale Registro; ciò anche per evitare una duplicazione delle attività in tali centri. Viceversa, negli ospedali generali la rilevazione va condotta attivamente, recuperando tutte le informazioni utili, in modo da poter fornire dati utili anche all'RTI in un'ottica di corretto scambio informativo.
- ◆ Per i Registri operanti in aree non coperte deve essere sempre condotta una rilevazione attiva sui casi pediatrici, proprio per la loro influenza sui tassi di popolazione, anche seguendo le procedure standard utilizza-

te dai RTI (vedi sotto). In caso di eventuali fenomeni migratori presso aree coperte, il Registro può stabilire rapporti ed eventuali accordi con l'RTI interessato.

In generale, specie per i Registri di nuova attivazione, è necessario escludere che il caso sia stato incidente anche molti anni prima, in quanto i pazienti sono sottoposti a stretti follow up clinici e presentano frequentemente, almeno nell'oncoematologia, lunghe sopravvivenze. Inoltre, non è infrequente una mobilità anagrafica, anche sostenuta dalla stessa malattia. È quindi necessario il controllo dell'anagrafe e dell'anamnesi e, nel caso, un confronto con il pediatra o l'MMG di riferimento, al fine di non includere in incidenza casi prevalenti o non residenti alla diagnosi.

Si ricorda infine la specifica classificazione dell'*International Childhood Cancer Classification (IARC Technical Report n. 29)* con la variante classificativa proposta dal SEER (tabella 48, pag. 124), e che i casi pediatrici andrebbero controllati con i software *Child-Check*.

Si riporta qui di seguito l'esperienza del Registro dei tumori infantili del Piemonte (RTIP) nella registrazione delle neoplasie in età pediatrica.

Registro dei tumori infantili del Piemonte

Il Registro tumori infantili del Piemonte, avviato nel 1967, costituisce un'attività del Servizio universitario di epidemiologia dei tumori dell'ASO San Giovanni Battista di Torino, che fa parte del Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte (CPO-Piemonte). È stato il primo RTI a essere creato in Italia e copre una popolazione che attualmente è tra le maggiori servite da Registri dei tumori pediatrici nell'Europa meridionale. Nel periodo 1967-2003 sono stati rilevati complessivamente 3.877 casi con età 0-14 anni residenti in Piemonte al momento della diagnosi.

L'RTI rileva correntemente i casi incidenti in età 0-14 anni (cioè dalla nascita al giorno precedente il 15° compleanno) e ha in corso una survey condotta tramite le SDO per stimare l'incidenza di neoplasia nell'età 15-19 anni.

Fonte dei dati

La ricerca di completezza ed esaustività, comune denominatore di ogni Registro, comporta un'attenta sorveglianza nel tempo dei mutamenti dell'iter diagnostico-terapeutico (aumento della confluenza nei centri specialistici italiani ed esteri, evoluzione dell'approccio terapeutico con maggiore integrazione tra oncologi, radioterapisti e chirurghi) e l'identificazione di nuove fonti di dati (registrazione automatica delle dimissioni ospedaliere, archivi dei dati di mortalità, elenchi dei casi inseriti in protocolli terapeutici nazionali, archivi dei ricoveri all'estero, per citare solo le fonti più importanti). La rilevazione dei casi inseribili nel Registro avviene dunque tramite la consultazione di più fonti informative, regionali ed extra-regionali. Il controllo interattivo tra le varie fonti al fine di confermare e verifi-

care i dati già acquisiti risulta dunque indispensabile e viene realizzato grazie a un'importante competenza segretariale, di epidemiologi, statistici e pediatri.

Il bambino con sospetta diagnosi di tumore viene indirizzato in genere dal medico curante a un reparto di pediatria da cui, dopo aver effettuato le prime indagini diagnostiche, verrà ricoverato in un reparto specialistico per il completamento degli accertamenti e la terapia. Il trasferimento è effettuato solitamente in urgenza.

I dati anagrafici e clinici necessari per l'inclusione di ciascun caso sono raccolti, in linea di massima, tramite la consultazione diretta della cartella clinica. E' talora complesso rintracciare la documentazione di casi che non hanno seguito l'iter diagnostico previsto: può essere allora utile rivolgersi anche al medico di famiglia. La possibilità di consultare la documentazione viene richiesta sia alle direzioni sanitarie sia ai responsabili di struttura.

Occorre prestare particolare attenzione ad alcuni tumori che richiedono solo una terapia chirurgica (come i tumori del Sistema nervoso centrale, il tumore di Wilms), che sono trattati in alta percentuale presso centri di cura esteri (come il retinoblastoma) o che insorgono più frequentemente in età borderline e possono dunque condurre a ricoveri presso reparti non pediatrici (osteosarcoma, linfoma).

Cartelle cliniche

La rilevazione attraverso la consultazione di registri, elenchi e cartelle cliniche dei reparti pediatrici generali e specialistici (oncologia, neuropsichiatria, endocrinologia, ortopedia ecc.) e dei reparti di medicina, ematologia, neurochirurgia e radioterapia è effettuata in modo attivo da un rilevatore del Registro.

I flussi della migrazione sanitaria per neoplasie pediatriche verso il Piemonte, e dal Piemonte verso altre Regioni, sono sostanzialmente bilanciati. La quasi totalità dei ricoveri avviene in strutture ad alta specializzazione e l'Ospedale infantile Regina Margherita è il Centro di riferimento regionale per queste patologie. Nella rilevazione sono inclusi sistematicamente i centri extra-regionali di maggiore importanza nazionale (Istituto nazionale dei tumori, Istituto neurologico Besta e Istituti universitari di Milano e Monza, Istituto G. Gaslini di Genova, Istituti ortopedici Rizzoli di Bologna e Ospedale S. Matteo di Pavia), scelti in base alle informazioni sul flusso dei pazienti pediatrici del Piemonte. Vengono inoltre richieste le cartelle cliniche dei casi rilevati dall'esame di archivi (Mod.1.01, ricoveri all'estero, SDO).

Archivi di Anatomia patologica

La rilevazione è effettuata anche presso i tre servizi di Anatomia patologica regionali (su circa 40 in totale) che sono rilevanti per questa patologia. Tali archivi consentono da alcuni anni una ricerca automatica per tipo di diagnosi.

Archivi di mortalità

Viene esaminato l'archivio regionale delle cause di morte tenuto dal Registro Tumori Piemonte, che fornisce l'elenco dei deceduti per causa tumorale. Per i casi individuati dall'archivio di mortalità si cerca la documentazione clinica comprovante la diagnosi, anche con richieste di informazioni al medico curante. Restano classificati come DCO solo i casi per cui questa ricerca risulta infruttuosa. Al momento non vengono annotati i DCI.

Altre fonti

Si esaminano inoltre gli elenchi dei casi passati nei Centri AIEOP, forniti direttamente dai gestori della Banca dati Mod.1.01 dell'AIEOP (prof. Pession, Bologna) e gli elenchi dei casi ricoverati all'estero, cercati tramite gli archivi delle procedure di autorizzazione degli stessi ricoveri disponibili presso la Regione o le ASL. Per tutti i nuovi casi si chiede copia della cartella clinica.

Scheda di dimissione ospedaliera (SDO)

L'archivio delle schede di dimissione ospedaliera, regionale ed extraregionale, viene usato per ultimo per individuare i casi che potrebbero essere stati omessi dalla rilevazione. Si tratta di un lavoro molto gravoso e poco redditizio poiché la maggior parte delle segnalazioni corrisponde a errori dei dati registrati nell'archivio. Si tratta comunque di una fase essenziale per il controllo della completezza della rilevazione.

La proporzione di nuovi casi rilevati tramite l'archivio SDO è inferiore al 5% dei casi inseriti nell'RTI. La consultazione delle SDO avviene tramite una procedura automatica di record linkage di tipo probabilistico (programma *EPILINK*) con l'RTIP. I record così individuati sono sottoposti a un'ulteriore valutazione prima di procedere alla richiesta di fotocopia della cartella clinica: in particolare, si escludono i record per cui la combinazione di diagnosi, durata del ricovero e reparto sono tali per cui è poco verosimile che si tratti di un caso di interesse per l'RTI.

Anagrafe

La verifica anagrafica per i casi di nuova registrazione (rilevazione biennale) è effettuata ogni due anni presso i comuni di residenza e/o di nascita. Ogni 4-5 anni si effettua invece il follow up per l'aggiornamento dello stato in vita per tutti i casi dell'RTI.

Rilevazione dei secondi tumori

I casi di seconda neoplasia maligna che rientrano nei criteri di rilevazione (età, diagnosi, residenza) sono inclusi nell'RTI. Nella scheda di rilevazione viene inserita un'annotazione a richiamo del caso di primo tumore e viceversa. Attualmente i secondi tumori maligni che rientrano in questo ambito sono circa 15. L'RTI prosegue la rilevazione dei casi di secondo tumore per tutta la vita dei pazien-

ti. Tali evenienze sono oggetto di registrazione sulla scheda del primo tumore (e di richiesta di documentazione clinica) ma non costituiscono casi aggiuntivi dell'RTI.

Le fonti di rilevazione sono: i reparti di pediatria, che spesso sono in contatto con il paziente anche diventato adulto; le SDO; survey periodiche presso i medici di base e presso i reparti di oncologia.

Per questa attività si rilevano anche i tumori benigni, in qualsiasi sede.

Definizione dei casi e tipologia di dati raccolti

Nel Registro sono inseriti i casi con tumore maligno (e i casi di tumore a istologia benigna a localizzazione endocranica) diagnosticato dalla nascita al compimento del 15° anno di età, residenti in Piemonte alla diagnosi.

La data della diagnosi è definita dalla data dell'esame istologico o del citologico dell'aspirato midollare per le leucemie; in caso di mancanza della conferma istologica si considera la data dell'esame dirimente per la diagnosi o quella del ricovero. La verifica istologica o ematologica della diagnosi è disponibile per il 90% dei casi, con variazioni limitate nei periodi considerati. I casi individuati esclusivamente tramite certificato di morte (DCO) sono stati 63 (4% nel periodo 1967-1969, progressivamente diminuiti a livelli trascurabili nei periodi più recenti); per questi casi la data della diagnosi è stata fatta coincidere con quella della morte. La residenza è verificata presso le anagrafi comunali.

Per ogni caso registrato le informazioni raccolte includono i dati anagrafici (la data e il Comune di nascita, il Comune di residenza alla diagnosi, l'eventuale Comune di decesso), la data della diagnosi, la sede e il tipo di tumore, le principali procedure diagnostiche, il nome degli ospedali presso cui il bambino è stato trattato, alcune informazioni cliniche rilevanti alla diagnosi (estensione della malattia, numero di globuli bianchi per le leucemie, indicazioni sulla terapia eseguita, eventuali malformazioni congenite o altre malattie insorte prima della diagnosi del tumore, tumori nei familiari) e le fonti informative che hanno contribuito alla rilevazione (es: l'archivio dimissioni). Per ciascun caso si registrano inoltre i dati anagrafici dei genitori, dei fratelli e, solo per i casi maggiorenni all'ultimo follow up, degli eventuali coniugi e figli.

Per la realizzazione di studi specifici il database è stato recentemente arricchito di informazioni cliniche aggiuntive, come la presenza di tumori successivi alla prima diagnosi, informazioni su eventuali trapianti del midollo osseo cui il bambino con diagnosi di leucemia è stato sottoposto e informazioni genetiche sulle leucemie e i neuroblastomi.

La sede e i tipi istologici tumorali sono codificati secon-

do i codici morfologici e topografici dell'ICD-O (2 e 3). Attraverso l'utilizzo del *Child-Check Program* fornito dalla IARC è possibile la transcodifica automatica da questi codici al sistema di classificazione ICCO. Per la diagnosi istologica è stato inoltre sviluppato un codice *ad hoc* che tiene presente di alcune peculiarità dei tumori pediatrici (es: bilateralità, sottoclassificazione immunologica delle leucemie).

Il controllo dei dati avviene con procedure automatizzate per la ricerca di valori aberranti e di combinazioni improbabili. Si usano *Child-Check Program* e routine di controllo sviluppate localmente.

Tipi di studi

L'RTIP stima a cadenza periodica tassi di incidenza, tassi di mortalità, tassi di prevalenza e percentuali di sopravvivenza.

Oltre alla produzione di queste statistiche di routine, particolarmente utili nell'ambito della salute pubblica poiché permettono il monitoraggio e la pianificazione degli interventi assistenziali, l'RTIP ha realizzato studi specifici incentrati su particolari aspetti connessi alle caratteristiche peculiari dei tumori in età pediatrica:

- ◆ indagine sui fattori correlati alla mortalità precoce nei primi 28 giorni dopo la diagnosi del tumore;
- ◆ indagine sui fattori correlati alla mortalità tardiva dopo 5 anni dalla diagnosi del tumore;
- ◆ studio di coorte sulla mortalità tra i genitori dei bambini affetti da tumore;
- ◆ stima dell'incidenza dei secondi tumori;
- ◆ studi sulla qualità di vita dei lungo-sopravvissuti;
- ◆ studi metodologici.

La rarità dei tumori in età pediatrica e la necessità di confrontare le esperienze e i dati dei Registri operanti in altri paesi hanno indirizzato l'attività dell'RTI verso la realizzazione di studi collaborativi quali:

- ◆ ROT, Registro nazionale off-therapy nell'ambito dell'AIEOP: rileva in modo esaustivo le informazioni cliniche sui trattamenti ricevuti e sulle eventuali complicazioni occorse durante le cure dei soggetti fuori terapia dopo una diagnosi di tumore maligno contratto in età pediatrica;
- ◆ SETIL, Studio epidemiologico multicentrico italiano sull'eziologia dei tumori del sistema linfoemopoietico e dei neuroblastomi nel bambino;
- ◆ ACCIS, Automated Childhood Cancer Information System, IARC Lione: raccoglie, presenta e interpreta dati sull'incidenza dei tumori pediatrici e la sopravvivenza dei bambini e degli adolescenti in Europa;
- ◆ EUROCARE, indaga differenze tra i paesi e temporali di sopravvivenza dei pazienti con tumore maligno in età pediatrica in Europa.

Bibliografia

- Fritz A, Percy C, Jack A et al. International classification of diseases for oncology. Third edition. World Health Organization. Geneva 2000 (traduzione italiana a cura di A. Giacomini e S. Ferretti. *Epidemiol Prev* 2005; 5-6 (Suppl. 1 CD).
- Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of tumours of the head and neck. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2005.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of digestive system. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2000.
- Spackman KA, Campbell KE, Cote RA. SNOMED RT: a reference terminology for health care. Northfield IL, College of American Pathologists, 2000.
- Organizzazione mondiale della sanità. Classificazione statistica internazionale delle malattie e dei problemi sanitari correlati, X revisione, vol. 2. Ministero della sanità, Roma 2000.
- Travis WD, Brambilla E, Mueller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2003.
- AIRT Working group. I tumori in Italia. Rapporto 2006. *Epidemiol Prev* 2006; 1 (Suppl. 2): 56-57.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2002.
- Tyczynski JE, D emaret E, Parkin DM. Standards and guidelines for cancer registration in europe: the ENCR recommendations. IARC Technical publication n. 40, Lyon 2003: 10-13.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of American Joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
- Le Boit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. Pathology and genetics of skin tumours. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2006.
- Associazione Italiana Registri Tumori, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori. Protocollo di Studio sull'impatto dello screening mammografico in Italia (studio IMPACT). Responsabile Eugenio Paci, Registro tumori toscano.
- Rete dei Registri tumori Regione Emilia-Romagna. Banca dati regionale tumori della mammella per la valutazione dell'impatto dello screening mammografico.
- Progetto SQTm sul monitoraggio della diagnosi e della terapia del tumore della mammella nelle Unit  di senologia e nei programmi di screening (www.coi.it/sqtm).
- Tavassoli FA. Pathology of the breast. Appleton & Lange, East Norwalk, Connecticut, USA 1992.
- Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 6th edition. UICC 2002.
- Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2003.
- Boyle P. Current situation of screening for cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl.4): 189-98.
- Tyczynski JE, D emaret E, Parkin DM. Standards and guidelines for cancer registration in europe: the ENCR recommendations. IARC Technical publication n. 40, Lyon 2003: 2-3.
- United Kingdom Association of Cancer Registries. Library of recommendations on cancer and coding and classification policy and practice. Pr/01/10 Registration of prostate cancer. www.ukacr.org/codingpractice/pr0110.asp
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer early detection (vers. 1.2006).
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumors of the urinary and male genital system. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2004.
- AIRT Working group. I tumori in Italia. Rapporto 2006. *Epidemiol Prev* 2006; 1 (Suppl. 2): 76-77.
- Zanetti R, Giacomini A. Tumori delle vie urinarie: rene e vescica. In: Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: i dati dei Registri Tumori (1986-1997). *Epidemiol Prev* 2004; 2 (Suppl.): 82-87.
- Ugnat AM, Luo W, Semenciw R, Mao Y. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces. *Chronic Dis Can* 2004; 25 (2): 7-15.
- Lynch CF, Platz CE, Jones MP, Gazzaniga JM. Cancer registry problems in classifying invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 429-33.
- Gulliford MC, Bell J, Bourne HM, Petruckevitch A. The reliability of cancer registry records. *Br J Cancer* 1993; 67: 819-21.
- Parkin DM, Chen VW, Ferlay J et al. Comparability and quality control in cancer registration. IARC Technical report n. 19, Lyon 1994.
- Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of tumors of the urinary tract. In: Skinner DG, Lieskovsky G, eds. Diagnosis and management of genitourinary cancer. WB Saunders, Philadelphia, Pa 1988: 83-117.
- Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G et al. Primary adenocarcinoma of bladder. *Urology* 1991; 38 (3): 223-26.
- Patriarca S, Gaf  L, Ferretti S et al. Criteri di codificazione delle neoplasie della vescica urinaria: gli effetti sulla sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2001; 3 (Suppl.  ): 42-47.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents. Vol. 8. IARC Scientific publications n. 155, Lyon 2002.
- Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. World Health Organisation, International histological classification of tumours, 2nd ed. Springer Verlag, Berlin 1999.

34. Sauter G, Algaba F, Amin MB et al. Noninvasive urothelial neoplasias: WHO classification of noninvasive papillary urothelial tumors. In: Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I (eds). World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon 2004.
35. Epstein JI, Amin MB, Reuter V et al. The bladder consensus conference committee WHO/ISUP consensus classification of urothelial (transitional cell) lesions of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-48.
36. IARC-IACR-ENCR International rules for multiple primary cancers. ICD-O third edition. Internal report 2004/02. IARC, Lyon 2004 (www.iacr.com.fr/TechRep42-MPrules.pdf).
37. Rosso S, Casella C, Crocetti E et al. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni '90: i dati dei Registri tumori. *Epidemiol Prev* 2001; 3 (Suppl): 315-23.
38. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2000.
39. Lloyd R, De Lellis R, Heitz P, Eng C. Pathology and genetics of tumours of the endocrine organs. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2004.
40. Bunn PA Jr, Lamberg SI. Report of the Committee on staging and classification of cutaneous T cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(4): 725-28.
41. Carbone PP, Kaplan HS, Musshof K et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 2001; 31: 1860-61.
42. Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G. *Medicina oncologica*. Ed. Masson, Milano 1999.
43. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging, and response criteria. *Ann Intern Med* 1989; 110(3): 236-38.
44. Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2000; 7(4): 223-34.
45. Rai KR, Sawitski A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-34.
46. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
47. Dimopolous MA, Alexanian R. Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 1984; 83: 1452-59.
48. Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003; 30(2): 196-200.
49. Smith J, Frost R, Teppo L, Visser O. Recommendations for coding basis of diagnosis. European Network of Cancer Registries, 1999. www.encr.com.fr/basisd.pdf
50. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
51. Bladè JS. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 355: 2765-70.
52. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
53. Cline MJ. The molecular basis of leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330: 328-36.
54. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103(4): 620-25.
55. Stone RM. Prolymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4(2): 457-71.
56. McMullin MF, Bareford D, Campbell P et al. General haematology task force of the British committee for standards in haematology. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005; 130(2): 174-95.
57. Barosi G, Ambrosetti A, Finelli C et al. The Italian consensus conference on diagnostic criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1999; 104(4): 730-37.
58. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2954-70.
59. Campbell PJ, Green RA. Management of Polycythemia Vera and Essential Thrombocytemia. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 201-208.
60. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2001.
61. Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer* 1996; 68: 759-65.

CAPITOLO 5

Gestione e controllo della base dati

Base di popolazione

Il problema di un corretto dimensionamento dei denominatori, specialmente in relazione a programmi diagnostici e assistenziali rivolti a tutta la popolazione presente (screening) è parte integrante dei controlli epidemiologici che sono richiesti ai Registri. Inoltre, la necessità emergente di indagini specifiche su gruppi di popolazione a rischio (anziani, immigrati, fasce deboli) pone sempre più il Registro nella necessità di assicurarsi le competenze in grado di fornire questo insostituibile supporto.

Considerata la complessità (di cui si è già trattato in precedenza) delle stime in grado di quantificare la popolazione effettivamente assistita e presente sul territorio rispetto al tradizionale dato sulla residenza anagrafica, è utile che ogni Registro si colleghi con le istituzioni che sul territorio si occupano di valutazione demografica (Comuni, Regione).

Per consuetudine il Registro tumori fa riferimento alla popolazione ufficialmente residente all'interno del proprio territorio di competenza per gli anni coperti dalla registrazione. In accordo con i criteri di omogeneità stabiliti per la Banca dati nazionale di incidenza, i dati disponibili debbono riguardare:

- ◆ sesso: 1 = maschio; 2 = femmina;
- ◆ anno di residenza: quattro cifre, comprensive di secolo e millennio;
- ◆ classe di età: preferibilmente annuale (vedi oltre);
- ◆ Comune di residenza: codice Istat (utilizzare il file di riferimento nell'Appendice);
- ◆ numero di soggetti: in relazione a sesso, anno, età, Comune di residenza.

Per quanto concerne la classe di età, si raccomanda la disaggregazione per singolo anno. In subordine, è possibile aggregare le età per classi non superiori ai cinque anni, preferibilmente fornendo separatamente il dato per la classe 0-1 anni (es: 0; 1-4; 5-9; 10-14 ecc.); in questo caso le classi quinquennali debbono essere estese almeno alla fascia "85 anni e oltre", segnalando ovviamente qualsiasi variazione rispetto a questo schema.

Fonti dei dati

Le popolazioni vanno ricavate da fonti ufficiali, con il massimo livello gerarchico secondo la seguente classificazione:

- ◆ Istat;
- ◆ fonte regionale;
- ◆ fonte comunale;
- ◆ altre fonti (es: stime locali).

La fonte di dati utilizzata dovrà essere esplicitata nella sezione delle presentazioni dedicata ai metodi.

Popolazione residente e presente

Il riferimento alla popolazione con residenza ufficiale all'interno dell'area coperta dal Registro è da sempre una regola guida per la qualità del dato disponibile. L'organizzazione dello Stato civile delle amministrazioni comunali garantisce infatti la qualità del dato, nel senso della sua aderenza alla realtà.

Com'è noto, il Servizio sanitario nazionale contempla l'assistenza, oltre che ai residenti, anche ad altre fasce di popolazione in "mobilità", tra cui le persone domiciliate all'interno del territorio e iscritte presso l'anagrafe assistenziale delle Aziende USL territoriali. Negli ultimi anni questa fascia di popolazione è progressivamente cresciuta per l'immigrazione di soggetti (e famiglie) che, pur non avendo i requisiti per il riconoscimento della cittadinanza, di fatto fanno parte stabilmente del territorio da cui ricevono l'assistenza sanitaria.

Questa popolazione è interessante dal punto di vista dell'epidemiologia oncologica in quanto è portatrice di livelli di rischio spesso differenti rispetto alla popolazione nativa. Inoltre, nel rispetto del principio di equità nel diritto alla salute, questi gruppi sociali sono destinatari anche degli interventi di prevenzione.

A tale proposito, la progressiva diffusione sul territorio nazionale degli screening oncologici porta a considerare la patologia incidente in strati sociali di fatto stabilmente integrati in un territorio e spesso con rischi individuali maggiori.

Alla registrazione di questa casistica deve perciò fare riscontro la possibilità di identificare la popolazione di riferimento (**presente** e assistibile, oltre che **residente**) con il minimo livello di distorsione.

I Comuni, le Aziende USL, le Provincie e le Regioni forniscono generalmente dati la cui acquisizione da parte dei Registri, al momento spesso ancora in fase progettuale, diverrà sempre più necessaria per il Registro. Ciò giustifica e invita all'impegno le singole realtà per verificare localmente l'evoluzione degli indicatori demografici.

Indicatori

Nel dettaglio, gli indici utilizzati riguardano:

Numero di casi

Indica il numero totale di casi registrati:

$$N = \sum_i n_i \quad \begin{array}{l} (n_i = \text{numero di casi per classe di età;} \\ i = \text{indice della classe quinquennale di età}) \end{array}$$

Distribuzione proporzionale

Indica la quota percentuale sede-specifica dei casi incidenti e dei decessi in rapporto al totale dei casi registrati.

Tasso grezzo

Tasso per 100.000 abitanti per anno:

$$T = \frac{(\sum_i n_i)}{(\sum_i p_i)} \times 100.000 \quad (p_i = \text{popolazione per classe di età})$$

Tasso standard

Tasso per 100.000 abitanti per anno, standardizzato per età con metodo diretto (a una popolazione di riferimento). Consente il confronto fra aree territoriali diverse (riferite alla stessa popolazione standard), eliminando l'effetto della diversa composizione per età delle popolazioni:

$$T_{st} = \frac{\sum_i (T_i \times \text{pop. standard } i)}{\sum_i \text{pop. standard } i}$$

La popolazione standard è assumibile liberamente rispetto ai dati da confrontare; per la massima confrontabilità dei dati si consiglia tuttavia il riferimento al modello di popolazione mondiale, europea o italiana.

Rischio cumulativo

Esprime la probabilità di insorgenza di un tumore tra la nascita e una determinata età (probabilità di ammalarsi se non si morisse prima per altra causa). E' spesso espresso come rischio tra 0 e 74 anni, per 1.000 abitanti:

$$R_{cum} = 1 - \exp \left[\left(-\sum_i T_i \right) \times 5 \right]$$

Rapporto mortalità/incidenza

Esprime il rapporto tra casi deceduti e incidenti (generalmente espresso per genere e sede).

Anni di vita persi/guadagnati

Stima degli anni di vita persi o guadagnati da una coorte di esposti al determinante, rispetto a una coorte di non esposti. Gli anni di vita persi (*Years Life Lost*, YLL) o potenzialmente persi rispetto a un atteso (YPLL). A partire da questa stima possono essere calcolati gli anni medi di vita persi/guadagnati (media di YLL/YPLL di una popolazione), i tassi grezzi di YLL, YPLL (rapportando YLL/YPLL alla

popolazione di età inferiore al limite scelto), i tassi standard (standardizzazione diretta di YLL/YPLL), o i tassi cumulativi di YLL/YPLL.

Sopravvivenza

A scadenze fisse è opportuna una verifica della sopravvivenza dei casi incidenti registrati, allo scopo di controllo interno del dato e di analisi epidemiologica.

Il follow up dei pazienti deve essere condotto attraverso un archivio certificato (Comune di residenza, Azienda USL di assistenza se collegata ai Comuni). All'interno del tracciato record del caso, la data di follow up va corredata con una variabile indicativa dello stato in vita del paziente (vivo, deceduto, perso ecc.). Il dato sintetico finale può essere espresso come sopravvivenza **osservata** (secondo il modello attuariale o di Kaplan Meier) o relativa, quest'ultima espressa come rapporto tra sopravvivenza **osservata** e **attesa**; la sopravvivenza attesa è calcolata a partire dai tassi di mortalità generale. La sopravvivenza relativa rappresenta quindi la sopravvivenza della coorte di pazienti in esame al netto della mortalità per altre cause. Gli algoritmi di questi indici e dei relativi errori standard sono generalmente indicati dai vari programmi di calcolo disponibili.

Una metodologia alternativa all'analisi di una coorte di pazienti incidenti è costituita dalla sopravvivenza di periodo (i dettagli metodologici sono consultabili all'interno del programma SEERStat).

I casi registrati in concomitanza della data del decesso (DCO, casi autoptici) sono esclusi dall'analisi di sopravvivenza.

Prevalenza

Rappresenta (in forma di proporzione o di numero assoluto) la quantità dei pazienti con pregressa diagnosi di neoplasia (entro un numero di anni da determinare) in vita al momento dell'osservazione. E' un indice importante per la programmazione assistenziale. Per i pazienti persi al follow up o comunque considerati *censored* si utilizzano generalmente stime a partire dai dati di sopravvivenza. Sono inoltre disponibili varie modalità di calcolo degli indici per i pazienti portatori di tumori multipli.

Tendenze temporali

Gli indicatori puntuali calcolabili a partire dall'archivio del Registro consolidano notevolmente la loro valenza informativa se contestualizzati in ambito temporale. Di conseguenza, negli anni recenti l'analisi delle tendenze temporali (incidenza, mortalità, sopravvivenza, prevalenza) ha sempre più spesso offerto preziosi elementi di interpretazione dell'incidenza dei tumori nei vari contesti geografici. Una prima informazione intuitiva in questo senso è ricavabile da tabelle o grafici con i tassi (grezzi o standardizzati) relativi ai periodi via via misurati. L'oscillazione casuale degli indici, specie per realtà ristret-

te con ampi intervalli di confidenza, spesso non consente di evincere informazioni convincenti. Per avere una nozione sintetica dell'andamento temporale è perciò conveniente adottare un modello di regressione: tra le molteplici soluzioni possibili una sorta di standardizzazione della procedura è offerta dal *Joinpoint Regression Program*,¹ basato sull'individuazione dei segmenti lineari che meglio si adattano ai tassi osservati (logaritmo dei tassi), rendendo minima la somma dei quadrati delle distanze dei punti dai segmenti stessi.² Il massimo numero di segmenti in cui è scomposto il trend è limitato dal numero *k* di *joinpoint* fissato a priori. Il *joinpoint* rappresenta il punto di giunzione, l'anno che individua una variazione di trend.

Il modello può essere rappresentato in un'unica equazione:

$$\ln(T_{\text{stand}}) = \beta_0 + \beta_1 x_i + \delta_1 (x_i - \tau_1)^+ + \delta_2 (x_i - \tau_2)^+ + \epsilon_i^{(k)}$$

Per ulteriori specificazioni metodologiche si rimanda alla bibliografia (o direttamente al sito: srab.cancer.gov/joinpoint).

Errori standard e intervalli di confidenza degli indicatori

I programmi in uso per il calcolo degli indicatori prevedono generalmente il calcolo degli errori standard (ES) e degli intervalli di confidenza, riferiti al 95% di probabilità. Per ogni indicatore questo dato è estremamente utile e, se possibile, non va omissso allo scopo di rendere ragione della fluttuazione casuale dell'indicatore puntuale (tasso, probabilità eccetera), specie con piccole numerosità di casi (tipiche di molte realtà territoriali) per una migliore valutazione di eventuali ed effettive differenze negli indicatori.

ES del tasso grezzo

Il calcolo assume la distribuzione dei casi secondo il modello di Poisson:

$$ES_{\text{grezzo}} = \sqrt{N} / \text{popolazione} \times 100.000$$

ES del tasso standardizzato

L'ES è calcolato assumendo che il numero di casi abbia una distribuzione di probabilità di Poisson. Supponendo che il tasso aggiustato per età sia composto di gruppi di età che vanno da *x* a *y*:

$$ES_{\text{TSD}_{x-y}} = \left[\sum_{i=x}^y \left(\frac{w_i}{\sum_{i=x}^y w_i} \right)^2 \times \left(\frac{N_i}{\text{popolazione}_i^2} \right) \right]^{1/2} \times 100.000$$

ES del tasso cumulativo

$$ES = 5 \times \sqrt{\sum n_i / P_i^2}$$

Programmi di calcolo degli indici

Sono una notevole risorsa, in quanto incidono positivamente sui tempi e sui costi di produzione della reportistica del Registro. Nel contesto delle molteplici soluzioni offerte dai software, commerciali e non, si ritiene utile segnalare un paio.

CanReg

È un programma disegnato per la gestione globale del Registro, disponibile gratuitamente presso la IARC/IACR. Comprende una funzione di analisi con distribuzioni di frequenza, tavole di incidenza e un'interfaccia con EpiInfo® per le elaborazioni più complesse.³

SEERStat

È al momento il software di analisi più completo per i Registri tumori, disponibile gratuitamente al sito web proprietario.⁴ Prevede una fase di caricamento dei dati attraverso un software specifico (*SEERPrep*).⁵ Le sue valenze fondamentali sono costituite da:

- ◆ alta qualità e competenza dei produttori;
- ◆ disegno specifico per le esigenze di un Registro tumori;
- ◆ disponibilità di tutte le statistiche abituali e possibilità di analisi complesse;
- ◆ facilità di utilizzo;
- ◆ gratuità
- ◆ rilascio periodico di aggiornamenti;
- ◆ utilizzabilità con qualsiasi personal computer.

Il software, a partire da un database sul quale sono possibili trasformazioni delle variabili contestualmente e successivamente al caricamento, comprende moduli di analisi per:

- ◆ distribuzioni di frequenza;
- ◆ tassi grezzi e standardizzati;
- ◆ analisi della sopravvivenza, osservata e relativa, di coorte e di periodo;
- ◆ prevalenza di durata, con opzioni per la valutazione dei pazienti con tumori multipli.

È anche disponibile una procedura per l'esportazione di dati e tabelle verso altri software (es: Office) per ulteriori analisi o per la costruzione di grafici.

Il SEER offre anche altri pacchetti di analisi per dati propri o a partire da tabelle prodotte da *SEERStat*:

- ◆ *DevCan*: probabilità di sviluppare un tumore o di morire a causa di esso;
- ◆ *Joinpoint*: analisi delle tendenze temporali;
- ◆ *CanSurv*: analisi della sopravvivenza con grafica e modelli (Standard parametric, Cox, Mixture cure);
- ◆ *ComPrev*: prevalenza completa;
- ◆ *ProjPrev*: proiezioni della prevalenza di durata di *SEERStat* su altre popolazioni.

I programmi sono corredati da un'ampia sezione di documentazione. Una ancora più ampia, comprendente esempi e teoria sui modelli, è disponibile al sito www.seer.cancer.gov.

Controllo degli errori

Procedure di data entry

Le diverse modalità dei sistemi di archiviazione dei Registri presuppongono diversi criteri di controllo degli errori in fase di immissione dei dati. Rispetto alle tradizionali modalità di identificazione dei casi (attraverso l'esame sistematico delle cartelle cliniche e il successivo caricamento dei singoli casi su supporto informatico), è sempre più frequente l'acquisizione da parte dei Registri di intere sezioni di altre basi di dati sanitarie (SDO, referti anatomopatologici, schede di morte), i cui dati sono più agevolmente controllabili a posteriori tramite programmi automatici che saranno descritti più oltre.

Appare invece di notevole importanza, per la prevenzione di errori procedurali nei molteplici step di acquisizione e gestione della base di dati, che ogni Registro provveda a formalizzare tutte le fasi del proprio lavoro all'interno di un manuale delle procedure che da un lato può costituire una garanzia per una riproducibilità e qualità costanti nel tempo del processo di elaborazione dei dati, dall'altro può stimolare un più attivo coinvol-

gimento e aggiornamento del personale in ordine a tutte le tappe di definizione del dato.

Programmi di controllo di correttezza dei dati

La IARC rilascia periodicamente versioni aggiornate di programmi di controllo in grado di rilevare la maggior parte dei possibili errori di coerenza interna del singolo record. Questi programmi sono a disposizione gratuita dei singoli Registri e direttamente acquisibili attraverso la rete.

Indipendentemente dall'utilità dell'applicazione di questi software già dalle prime fasi di immissione di serie di dati provenienti da fonti esterne, ai Registri è richiesto il controllo dei propri dati di incidenza **prima** del loro invio alla Banca dati nazionale o ad altri progetti di ricerca (es: Cancer incidence, EURO CARE).

Nel riquadro di questa pagina sono illustrati i principali software oggi a disposizione che garantiscono procedure di controllo complementari dei dati (per cui è necessario l'utilizzo di entrambi), oltre alla possibilità di transcodifica fra i vari sistemi classificativi (ICD e ICD-O di varie versioni) e il controllo di tumori multipli.

SOFTWARE PER IL CONTROLLO DEI DATI

IARCCrgTools*

Software utilizzabile con le versioni di Windows 95/98/Me (preferibilmente NT/2000/XP), che comprende:

- ❖ un programma di conversione tra le classificazioni:
 - ❖ da ICD-9 (1975) a ICD-O-2 (1990)
 - ❖ da ICD-9 (1975) e ICD-O 1 morfologia (1976) a ICD-O 2 (1990)
 - ❖ da ICD-10 (1992) a ICD-O 2 (1990)
 - ❖ da ICD-10 (1992) e ICD-O 2 morfologia (1990) a ICD-O 2 (1990)
 - ❖ da ICD-O 1 (1976) a ICD-O 2 (1990)
 - ❖ da ICD-O field trial edition (1988) a ICD-O 2 (1990)
 - ❖ da ICD-O 2 (1990) a ICD-9 (1975)
 - ❖ da ICD-O 2 (1990) a ICD-10 (1992)
 - ❖ da ICD-O 2 (1990) a ICD-O 3 (2000)
 - ❖ da ICD-O 3 (2000) a ICD-10 (1992)
- ❖ un programma di controllo di validità e coerenza tra le variabili:
 - ❖ età, incidenza e data nascita
 - ❖ età, sede anatomica e morfologia (ICD-O 3)
 - ❖ sesso e sede anatomica
 - ❖ sesso e morfologia (ICD-O 3)
 - ❖ comportamento e sede anatomica (ICD-O 3)
 - ❖ comportamento e morfologia (ICD-O 3)

- ❖ grado e morfologia (ICD-O 3)
- ❖ base della diagnosi e morfologia (ICD-O 3)
- ❖ un programma di controllo dei tumori multipli, in accordo con le regole IARC/IACR 2004.⁷

Il programma è di facile esecuzione e lettura ed è corredato da un buon livello di documentazione interna, consultabile anche attraverso il sito www.iacr.com.fr/.⁶

*versione 2.03, gennaio 2006

DEPedit*

Simile al precedente, comprende programmi di conversione tra le varie versioni di ICD e ICD-O e la transcodifica di questi in ICD-O 3 (con limitazioni nei confronti delle nuove entità previste da quest'ultima, riguardanti in particolare il sistema linfo-emopoietico).⁸

È fornito un programma di controllo basato sull'ICD-O 3, il cui uso è richiesto prima dell'invio di dati al Descriptive Epidemiology Group (DEP) della IARC. Esso mette in evidenza sia gli errori di attribuzione dei codici relativi a topografia, morfologia e sesso, sia (in un formato separato) i casi relativi a combinazioni "inconsuete" da sottoporre a verifica ulteriore.

Tutte le conversioni e i controlli disponibili in IARCCrgTools sono presenti in questo software che include inoltre:

- ❖ controlli specifici sulle variabili di sopravvivenza;
- ❖ controlli specifici sui tumori infantili;
- ❖ validazione (opzionale) secondo i criteri di combinazione topografici e morfo-

PROGRAMMI DI CONTROLLO DI COERENZA DEI DATI

CheckRT: Software AIRTUM-CCM per il controllo di qualità

(Dr. Ivan Rashid, Registro tumori di Modena)

CheckRT è un programma che consente agli operatori dei Registri tumori di effettuare controlli di qualità sui dati in modo veloce e approfondito.

L'intento di *CheckRT* è quello di formalizzare, divulgare e ampliare i criteri alla base del processo di accreditamento dei Registri tumori italiani presso l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) fornendo uno strumento utilizzabile anche per l'autovalutazione dei dati di Registri già accreditati.

CheckRT consente l'importazione di file in formato Microsoft Access della casistica incidente, della mortalità e della popolazione e fornisce report dettagliati in formato testo sull'esito dei controlli effettuati.

Check effettuati

Il software *CheckRT* versione 4.0 contiene i seguenti controlli sui dati dei Registri:

- ❖ analisi della sottosede topografica (per un totale di 191 check)
- ❖ analisi della percentuale di sedi mal definite e generiche (82)
- ❖ analisi della percentuale di DCO (146)
- ❖ analisi della percentuale di verifiche microscopiche (150)

- ❖ analisi della percentuale di specifiche morfologie per sede (95)
- ❖ analisi della percentuale di morfologie generiche (46)
- ❖ analisi del valore del rapporto mortalità/incidenza (58)
- ❖ analisi del trend del rapporto mortalità/incidenza (58)
- ❖ analisi della stabilità del rapporto mortalità/incidenza (58)
- ❖ analisi del tasso standardizzato di incidenza per sede (73)
- ❖ analisi del rapporto maschi/femmine (38)
- ❖ analisi della distribuzione del tasso età-specifico (72)
- ❖ analisi della stabilità delle verifiche microscopiche (72)
- ❖ analisi dei tumori in età infantile (19)
- ❖ analisi della sopravvivenza a un anno dalla diagnosi (72)
- ❖ analisi della stabilità del tasso standardizzato di incidenza (73)
- ❖ analisi delle incongruenze sede-morfologia-controlli EURO CARE (57)

per un totale di 1.360 check. Ogni singolo check è associato a un punteggio indicativo che ne riflette il peso all'interno del gruppo di controlli. La somma dei punteggi, definita benchmark, rappresenta un indicatore sintetico della qualità del Registro tumori.

Si rimanda all'Appendice per la consultazione del manuale d'uso.

logici ICD-O 3 in accordo con la lista di validazione adottata dal SEER (Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute, USA).⁹ I criteri riguardanti quest'ultima operazione sono specificati nella documentazione allegata al programma, nonché all'interno del sito web del SEER.

I controlli eseguiti da DEPeditis riguardano nel dettaglio:

- ❖ validità:
 - ❖ sesso
 - ❖ data di incidenza
 - ❖ data di nascita
 - ❖ data di follow up
 - ❖ ICD-O 3 topografia
 - ❖ ICD-O 3 morfologia (prime 4 cifre morfologia)
 - ❖ ICD-O 3 comportamento (5a cifra morfologia)
- ❖ consistenza:
 - ❖ sesso ↔ ICD-O 3 T
 - ❖ sesso ↔ ICD-O 3 M
 - ❖ ICD-O 3 T ↔ ICD-O 3 M (IARC)
 - ❖ ICD-O 3 T ↔ ICD-O 3 M (SEER)
 - ❖ ICD-O 3 M ↔ base della diagnosi
 - ❖ diagnosi morfologiche specifiche generalmente ammesse se con livello di conferma isto-citologica, ad eccezione di cervello e fegato, accettate anche con livello strumentale

- ❖ data di incidenza ≥ data di nascita
- ❖ data di incidenza ≤ data di follow up
- ❖ età ↔ ICD-O 3 T
- ❖ età ↔ ICD-O 3 M
- ❖ stato in vita ↔ base della diagnosi

Anche questo programma è di uso abbastanza semplice, corredato da un'ampia descrizione delle procedure e da istruzioni complete ed è reperibile all'indirizzo www.enrc.com.fr/download.htm

* versione 1.00, febbraio 2006

CHILD-CHECK Program

E' un programma disponibile direttamente presso la IARC, dedicato ai tumori infantili e disegnato per controllare la coerenza dei record individuali e per la conversione dei dati dall'ICD-O all'*International Classification of Childhood Cancer* (ICCC).¹⁰

Le procedure di controllo verificano:

- ❖ i codici definiti per le date, l'età e il sesso
- ❖ la correttezza dei codici morfologici e topografici
- ❖ combinazioni improbabili tra tumore, sesso ed età
- ❖ codici topografici inusuali per specifiche morfologie
- ❖ l'uso inappropriato di codici morfologici non specifici

Le procedure di conversione trasformano i codici:

- ❖ da ICD-O 1 (1976) a ICD-O 2 (1990)
- ❖ da ICD-O 2 (1990) a ICCC (1996).

PROGRAMMI DI APPAIAMENTO DEI DATI

Software for Automated Linkage in Italy SALI

(Dr. Luigino Dal Maso, CRO Aviano)

Le procedure di appaiamento tra i casi di diversi archivi costituiscono un'opportunità particolarmente utile per la condivisione di informazioni provenienti da fonti diverse, orientabili a studi epidemiologici e alla sorveglianza dei pazienti registrati in archivi di patologia. In presenza di codici univoci di collegamento (criterio deterministico) queste procedure sono affrontabili dalla maggior parte dei programmi di gestione degli archivi. Nella ben più frequente evenienza della non disponibilità di campi-chiave affidabili, emerge la necessità di software in grado di trattare archivi di numerosità medio-alte utilizzando i comuni dati anagrafici, anche nei casi di non perfetta corrispondenza degli stessi, garantendo una minima perdita dei legami possibili.

Sviluppato presso l'Unità di epidemiologia e biostatistica del Centro di riferimento oncologico di Aviano (Pn), il programma SALI è nato con lo scopo di appaiare record individuali di archivi di media grandezza (nell'ordine di 100.000 record)

consentendo la possibilità di una revisione manuale del risultato e tutelando, in ogni fase dell'operazione, la riservatezza anagrafica degli individui trattati.¹¹ Il programma è ottimizzato per una probabilità di appaiamento inferiore all'1%, pur essendo in grado di offrire buone prestazioni anche con percentuali attese superiori (subordinatamente alla potenza del processore).

SALI, sviluppato in linguaggio CA-Clipper, usa archivi in formato database e richiede come campi-chiave cognome, nome e data di nascita, permettendo di tenere in considerazione possibili errori di imputazione dei campi-chiave.

La procedura di appaiamento è basata su sette livelli, due dei quali automatici e cinque interattivi, nei quali l'operatore può decidere attraverso specifiche finestre se accettare o rifiutare l'appaiamento proposto.

SALI può essere usato in ogni sistema operativo IBM-compatibile (DOS o Windows).

Si rimanda all'Appendice per la consultazione del manuale d'uso.

Verifica di completezza della registrazione

Il presupposto e il punto di forza di un Registro tumori di popolazione derivano dalla completa copertura della registrazione all'interno del territorio di competenza. A questa premessa metodologica deve seguire una verifica al termine delle procedure di registrazione e controllo (e prima della pubblicazione dei dati) per escludere bias di selezione della casistica afferente.

Oltre ai controlli di correttezza e coerenza interna dei dati precedentemente sviluppati, la comunità scientifica dei Registri tumori ha da tempo individuato indicatori della qualità del flusso informativo in termini di efficacia e di efficienza. Essi debbono corredare la produzione dei dati dei Registri, di cui segnalano l'affidabilità delle procedure di acquisizione e il controllo dei casi incidenti. La verifica qualitativa dei dati del Registro (alto livello di specificità, nel rispetto delle regole di registrazione) implica l'accertamento della completezza della registrazione stessa (alto livello di sensibilità nell'intercettazione dei casi incidenti).

Una serie di variabili, in larga parte già incontrate nei capitoli precedenti e tra gli indicatori di frequenza, può essere esplorata in un'ottica critica, che deve essere ispirata al rispetto delle regole di registrazione condivise (riproducibilità, oggettività) e garantire un alto dettaglio informativo unito al miglior livello di completezza (nell'intercettare tutti i casi effettivamente incidenti) e copertura della popolazione sotto il suo controllo.¹² Questo tipo di controllo deve entrare nelle procedure ordinarie di un Registro e non limitarsi a rappresentare un'operazione occasionale circoscritta a singoli appuntamenti scientifici.

Completezza della copertura

Questo controllo mira soprattutto a identificare l'eventuale perdita di casi (ma anche la duplicazione acciden-

tale o l'inclusione di casi privi dei criteri di eleggibilità) determinata da problemi legati al flusso informativo. Anche in questa prospettiva sono utilizzabili naturalmente le procedure di controllo di qualità e coerenza precedentemente elencate, oltre a diversi approcci specificamente dedicati a questo scopo.

Proporzione di casi con verifica microscopica

Indica la qualità dell'incidenza registrata, tanto più alta quanto maggiore è la percentuale di casi che raggiunge il golden standard di una diagnosi istopatologica o citopatologica. A questo livello vanno comunque assimilate le diagnosi ematologiche ottenute attraverso puntato midollare (citologia) o biopsia midollare (istologia).

In anni relativamente recenti si sono affermate anche tecniche strumentali (TC, RMN, marker) che raggiungono di fatto il livello di qualità microscopico, consentendo l'identificazione della lesione e la conseguente pianificazione terapeutica. In particolare, le neoplasie epatiche e cerebrali sono i settori in cui queste metodiche garantiscono una qualità diagnostica simile all'istopatologia: in presenza di questo livello di diagnosi, è possibile indicare uno specifico codice morfologico del tumore, altrimenti ammissibile soltanto per il livello microscopico. La percentuale di casi con diagnosi microscopica (totale e sede-specifica) dovrebbe mostrare una sostanziale omogeneità tra aree geografiche limitrofe, in assenza di cause evidenti; essa può abbassarsi in presenza di un'incompleta consultazione della documentazione cito-istopatologica da parte del Registro, così come una percentuale troppo alta può nascondere una sottoregistrazione per perdita di casi con livello diagnostico inferiore.

L'attento esame di questo indicatore può suggerire verifiche e correzioni da apportare al flusso informativo fin dalle prime fasi di produzione dei dati di incidenza.

DCI/DCO

Dall'integrazione delle diverse fonti informative del Registro emerge solitamente una quota di casi incidenti desunti soltanto dal certificato di morte del paziente. Si tratta, a meno di errori nella fase di certificazione del decesso, di casi che sfuggono alla registrazione in vita (attraverso esami clinici, ricoveri ecc.), segnalando in genere problemi del flusso informativo.

Riprendendo quanto già espresso precedentemente, un primo controllo genera una classe di casi denominati DCI (o DCN: *death certification initiated/notification*), sui quali dev'essere condotto un controllo retroattivo (trace back) per il recupero della documentazione eventualmente sfuggita durante il percorso diagnostico-assistenziale del paziente. Al termine di questa fase, in cui una parte dei DCI viene reintegrata nell'incidenza con il livello diagnostico migliore, permane una quota di deceduti per tumore denominata DCO (*death certification only*) per i quali i controlli non hanno rilevato comunque traccia di diagnosi in vita.

DCI e DCO rappresentano importanti indicatori di qualità del flusso informativo del Registro e il loro livello deve essere registrato separatamente. I casi DCI segnalano un insuccesso del Registro rispetto alla completezza della rilevazione; i DCO evidenziano in aggiunta possibili carenze proprie dei sistemi informativi sanitari consultati. L'inclusione finale in incidenza dei casi DCI/DCO corregge però solo parzialmente il difetto di completezza, che comprende verosimilmente una quota di casi persi poiché non deceduti. A titolo esemplificativo, ammettendo una quota di 10 persi su 100 e una mortalità del 60%, sei di questi casi saranno successivamente recuperati come DCI/DCO, mentre quattro rimarranno ignoti, facendo assestare la completezza della rilevazione al 96%.

L'accuratezza dei certificati di morte, pur essendo generalmente inferiore ai dati di incidenza, può specularmente essere tenuta sotto controllo dal Registro attraverso un confronto incrociato delle proprie informazioni provenienti dalle fonti cliniche.

Rapporto mortalità/incidenza (M/I)

Per la sua stabilità nel tempo e nelle diverse aree geografiche, questo indice è uno dei principali e più affidabili standard di valutazione. Il riferimento ai dati di letteratura consente ai Registri (particolarmente a quelli in fase di avvio) di identificare prontamente la perdita di casi incidenti (con innalzamento del rapporto M/I) o l'inclusione accidentale di duplicazioni e casi prevalenti o, in alternativa, un'incompleta disponibilità dei casi deceduti (bassa M/I). Giova sottolineare come sia imprescindibile, per ogni verifica a partire dai dati di mortalità, che questi siano certificati e provenienti da una fonte esterna al Registro (Istat, Regione, ASL ecc.).

Data inserimento del caso

E' un'importante variabile di controllo della completezza dei dati in relazione ai tempi di pubblicazione. Negli anni recenti infatti la tradizionale scansione quinquennale nella produzione dei dati da parte dei Registri, spesso con notevole ritardo tra insorgenza dei casi e loro registrazione, è stata progressivamente abbandonata a favore di una più rapida produzione dei dati, spesso sollecitata dalla necessità di valutazione dei programmi di screening o dall'esigenza di un più rapido adattamento della programmazione sanitaria in funzione di alcune emergenze epidemiologiche. Quanto più i tempi di produzione dei dati si accorciano, tanto più aumenta il rischio di un'incompleta ricostruzione di tutta la casistica, con evidenti problemi di completezza che si traducono in un aumento dei casi "recuperati" dopo la chiusura dell'incidenza.

La necessità di controllare dinamicamente la completezza dei dati di incidenza in funzione del tempo e dei tempi di produzione è assolta dalla variabile, indicata tra quelle essenziali, che segnala la **data di registrazione del caso** (ingresso nell'archivio). In questo modo è possibile sviluppare una funzione (con percentuale dei casi registrati in ordinata e tempo in ascissa) che indica, a partire dal tempo T_0 (inizio della registrazione dell'incidenza) la velocità di raggiungimento di un dato livello di completezza (rappresentato dal plateau superiore della curva nella fase di stabilizzazione degli ingressi di nuovi casi). Ciò rende possibile un monitoraggio continuo nel tempo della velocità di raggiungimento della completezza (e, di conseguenza, del minimo intervallo che può intercorrere tra incidenza e sua registrazione) in grado di rappresentare efficacemente la affidabilità dei dati in termini di accuratezza e puntualità.

Incidenza per sottoaree di registrazione

Consente di rilevare differenze di omogeneità di reclutamento dei casi all'interno dell'area di competenza (differenza tra diverse Aziende, città/Provincia ecc.).

Controlli campionari

Si eseguono selezionando da casistiche territoriali (ospedali, ambulatori, flussi sanitari) un campione di pazienti oncologici e controllando l'avvenuto corretto reclutamento da parte del Registro.

Sopravvivenza

L'esecuzione di routine di questa analisi da parte dei Registri consente, tra l'altro, di identificare, attraverso gli scostamenti dai valori attesi, possibili problemi di completezza o di reclutamento della casistica incidente.

Tendenze temporali di incidenza

Anche lo studio del trend temporale di incidenza rappresenta un utile strumento di controllo per verificare nel tempo eventuali variazioni qualitative e quantitative nel

flusso informativo afferente al Registro. In passato, repentine variazioni temporali di incidenza rappresentavano generalmente problemi di sotto- o sovraregistrazione; in anni recenti l'introduzione e la diffusione di tecniche diagnostiche più sensibili (endoscopia, ecografia, marker tumorali, radiologia) o l'avvio di programmi di screening (spontaneo od organizzato) nella popolazione hanno determinato incrementi notevoli e rapidi nell'incidenza di alcune forme tumorali, perfettamente coerenti con quanto atteso sulla base di esperienze precedenti.

Ogni variazione temporale dell'incidenza (genere e sede specifica) deve comunque essere considerata e interpretata con attenzione e rigore. La recente disponibilità di programmi automatici di ausilio in questo tipo di controllo è destinata a migliorare e a standardizzare notevolmente le procedure di valutazione della qualità, sia per i Registri emergenti, sia per quelli di più lunga tradizione.

Tecniche speciali

Vi si annoverano modelli *cattura/ricattura* o altre tecniche statistiche.

Completezza di dettaglio

Le informazioni mancanti influenzano negativamente, al pari degli errori, l'accuratezza della registrazione. Può non essere infatti sempre possibile completare ogni dato previsto dall'archivio concernente ogni singolo paziente; determinate variabili di ogni caso possono quindi essere definite "mancanti" ("missing"), rappresentando un deficit talora grave (informazioni essenziali quali il sesso, la residenza, date di nascita o di incidenza), talora meno grave (per informazioni accessorie).

La frequenza delle informazioni mancanti deve essere comunque oggetto di attenzione per ogni Registro, in quanto rappresenta una parte importante del controllo di qualità della registrazione.

Nell'ambito del controllo dei valori mancanti di variabili considerate dal Registro, un capitolo importante riguarda in particolare due variabili essenziali, che entrano generalmente nei protocolli internazionali di controllo di qualità: la percentuale di casi registrati con sede sconosciuta o maldefinita e la percentuale di pazienti con età ignota. Il primo gruppo di casi, indici della qualità dell'informazione diagnostica, riguarda nel dettaglio i codici ICD-10 e ICD-O C26, C39, C76, C77 e C80.

Per quanto riguarda la percentuale di pazienti con età alla diagnosi sconosciuta (per mancanza della data di nascita), essa segnala in genere una grave carenza di identificazione del paziente; per questo motivo nei Registri dei Paesi sviluppati questo indice si ritiene debba essere mantenuto abbondantemente sotto l'1%.

Esistono infine altri dati mancanti la cui percentuale deve essere sorvegliata con attenzione, e in particolare:

- ◆ sesso;
- ◆ Comune/Provincia di nascita (controllo dei migranti);

- ◆ istotipo tumorale (percentuali di neoplasie con codifica generica "NAS");
- ◆ residenza;
- ◆ data di incidenza.

La sempre più stretta collaborazione dei Registri con l'organizzazione sanitaria territoriale ha infine determinato nel tempo la necessità di produrre informazioni dettagliate su variabili aggiuntive, utili alla valutazione dell'impatto diagnostico (es: screening) o di altre procedure assistenziali:

- ◆ ulteriori dettagli topografici e morfologici;
- ◆ ulteriori disaggregazioni delle variabili di stadiazione (dimensioni, numero linfonodi, sedi di metastasi a distanza ecc.);
- ◆ posizione in rapporto a screening;
- ◆ terapie;
- ◆ variabili socio-economiche;

per le quali debbono essere opportunamente organizzati percorsi ordinari di monitoraggio.

I Registri devono verificare periodicamente la completezza della propria attività di registrazione utilizzando i comuni indicatori di qualità e i sistemi di controllo previsti dal presente manuale. La Banca dati centrale AIRTUM potrà evidentemente integrare questa attività anche attraverso altri sistemi di controllo ad hoc, tra cui quello della North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR).¹³

Revisioni e aggiornamenti

Follow up

L'aggiornamento sullo stato in vita dei pazienti oncologici è da tempo entrato nelle procedure di routine del Registro, sia a scopo di controllo qualitativo dei dati, sia per la produzione dei dati di sopravvivenza. A intervalli regolari (di norma ogni due anni) il Registro può procedere a questo aggiornamento indicando la data di ultima segnalazione del paziente e il suo stato in vita in quel momento. Si genera così, attraverso due sole variabili, la possibilità di rappresentare tutte e tre le soluzioni possibili:

- ◆ paziente in vita al termine del follow up (data di chiusura del follow up con paziente vivo);
- ◆ decesso del paziente (data di decesso con stato in vita indicante l'avvenuto decesso);
- ◆ *censoring* del paziente prima della chiusura del follow up (data di ultima segnalazione del paziente con paziente segnalato come vivo); questa evenienza si verifica in due occasioni principali:
 - ◆ morte del paziente per causa non connessa alla neoplasia;
 - ◆ perdita del paziente al follow up per qualsiasi motivo; viene considerata quindi in questa evenienza tutta la sopravvivenza effettiva raggiunta dal paziente fino all'ultima data disponibile, non considerandolo comunque morto per la causa in studio (neoplasia).

Ovviamente, la variabile indicante lo stato in vita potrà essere diversamente declinata per indicare, per esempio, la quota di pazienti comunque deceduti, emigrati, scomparsi eccetera, ma sempre conservando un'unica modalità di evento per la causa in studio (decesso per tumore). Una funzione vicaria in questo senso è assolta dalla variabile "causa del decesso", che può garantire (a condizione dell'affidabilità del dato), la costruzione di sopravvivenze causa-specifiche non considerando l'effetto della mortalità competitiva.

E' evidente che la fonte del dato sullo stato in vita deve essere di assoluta affidabilità e generalmente vada individuata nella stessa che determina le altre variabili demografiche del paziente (anagrafi comunali o archivi da esse direttamente derivati), mentre nel caso di follow up mirati ad altri end point finali (ripresa di malattia, comparsa di complicanze), la fonte dei dati vada esplicitamente dichiarata (reparti clinici, sistemi informativi sanitari) e sottoposta a procedure di controllo di completezza analoghe a quelle esperite per gli altri dati correnti del Registro.

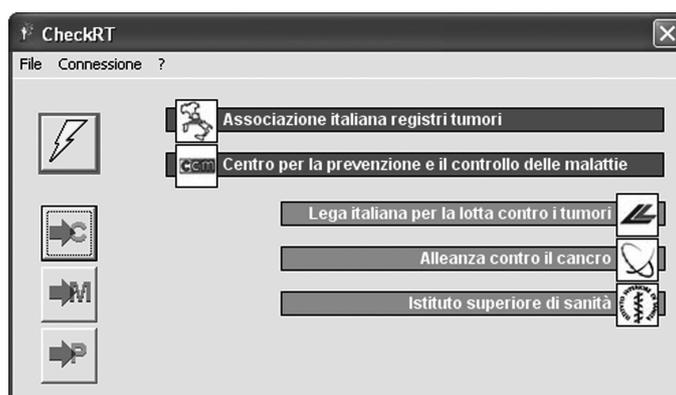
Bibliografia

1. Statistical research and application branch, Division of Cancer control and population sciences, National Cancer Institute, USA. (srab.cancer.gov/joinpoint/).
2. Lerman PM. Fitting segmented regression models by grid search. *Applied Statistics* 1980; 39: 77-84.
3. Cooke AP, Parkin DM, Ferlay J. CanReg 4, Descriptive epidemiology unit, IARC/IACR. Lyon 2005. (www.iacr.com.fr/canreg4.htm).
4. Surveillance research program. National Cancer Institute SEER*Stat software (www.seer.cancer.gov/seerstat) version 6.1.4, 2005.
5. Information Management Services Inc. The SEER program. National Cancer Institute. v.2.3.2, 2005.
6. Ferlay J, Burkhard C, Whelan S, Parkin DM. Check and conversion programs for cancer registries (IARC/IACR Tools for cancer registries). IARC Technical report N. 42, Lyon 2005.
7. IARC/IACR/ENCR Working group. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third edition). IARC Internal report 2004/02, Lyon 2004.
8. Ferlay J. DEPedit 1.00, IARC, Lyon 2006.
9. Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute, USA. (seer.cancer.gov).
10. Kramarova E, Stiller CA, Ferlay J et al. International Classification of Childhood Cancer. IARC Technical report n. 29, IARC Lyon 1996 (dischetto incluso).
11. Dal Maso L, Braga C, Franceschi S. Methodology used for "Software for automated linkage in Italy" (SALI). *Journal of Biomedical Informatics* 2001; 34: 387-95.
12. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R et al. Cancer registration, principles and methods. IARC Scientific publication n. 95, Lyon 1991.
13. Havener LA. Standards for cancer registries Vol. III. Standards for completeness, quality, analysis and management of data. North American Association of Cancer Registries Inc, 2004.

APPENDICE 1

Manuale d'uso del programma *CheckRT* per il controllo di qualità

In questa sezione vengono descritte le principali funzionalità di *CheckRT* e il loro utilizzo a partire dalla finestra principale del programma, mostrata in figura:

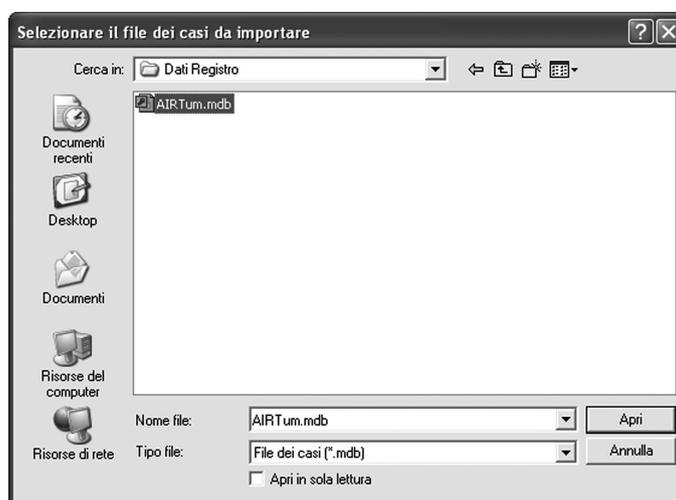


Importazione del file dei casi

Il formato richiesto per l'importazione è Microsoft Access (versione 97 o superiore). I dati necessari, che dovranno essere contenuti in una tabella singola, sono compatibili con il protocollo della Banca dati AIRTUM:

- ◆ identificativo del caso;
- ◆ sesso: nel formato M/F oppure 1/2;
- ◆ data di nascita oppure età alla diagnosi in anni;
- ◆ data di diagnosi;
- ◆ topografia ICD-O 3 nel formato Cxx.x oppure Cxxx;
- ◆ morfologia ICD-O 3 nel formato xxxx/3 oppure xxxx3;
- ◆ base di diagnosi ENCR: valore da 0 a 9;
- ◆ data o mesi di *follow up*;
- ◆ stato in vita: nel formato: 1) vivo, 2) deceduto, 3) perso di vista.

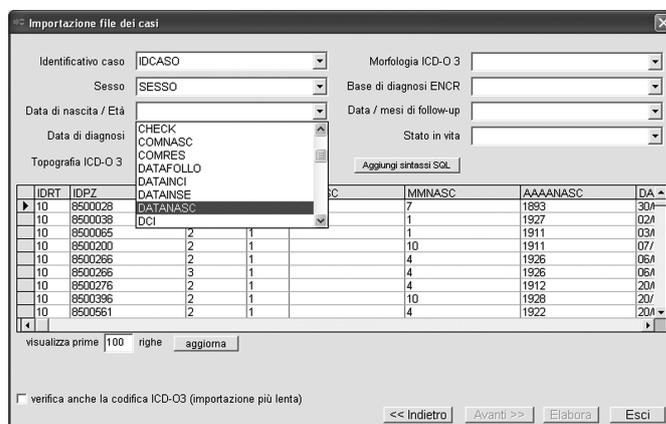
Cliccando sul bottone  verrà richiesta la selezione del file contenente i dati da importare:



Dopo avere aperto il file verrà mostrata la finestra di importazione casi:



Selezionare la tabella contenente i casi e cliccare su "Avanti":



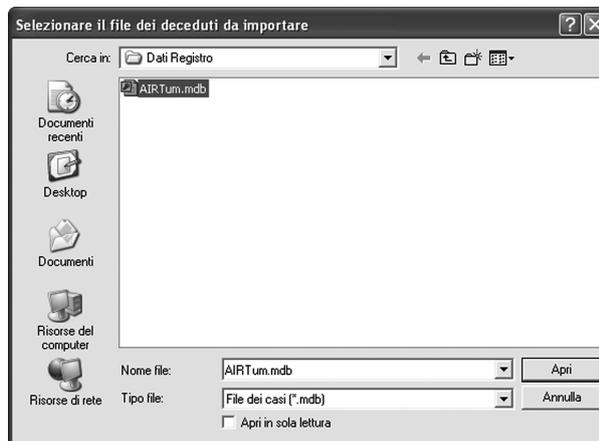
A ogni variabile richiesta associare il campo all'interno della tabella. Cliccare su "Elabora" per iniziare l'importazione.

Importazione dei decessi

Il formato richiesto per l'importazione è Microsoft Access (versione 97 o superiore). I dati necessari, che dovranno essere contenuti in una tabella singola, sono compatibili con il protocollo della Banca dati AIRTUM:

- ◆ numero dei casi (se i dati sono aggregati);
- ◆ sesso: nel formato M/F oppure 1/2;
- ◆ età in anni o nel formato in fasce quinquennali (1=0-4, 2=5-9, ... 18=85+);
- ◆ anno oppure data di decesso;
- ◆ causa di decesso ICD-9 nel formato a quattro cifre (xxx.x oppure xxxx) o a tre cifre (xxx).

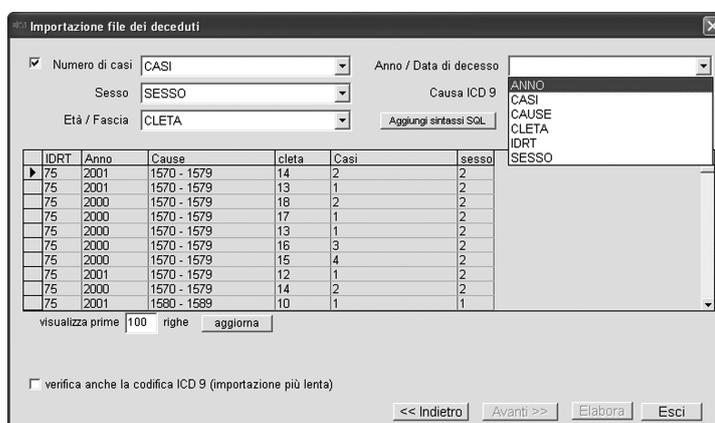
Cliccando sul bottone  verrà richiesta la selezione del file contenente i decessi da importare:



Dopo avere aperto il file verrà mostrata la finestra di importazione decessi:



Selezionare la tabella contenente i decessi e cliccare su "Avanti":



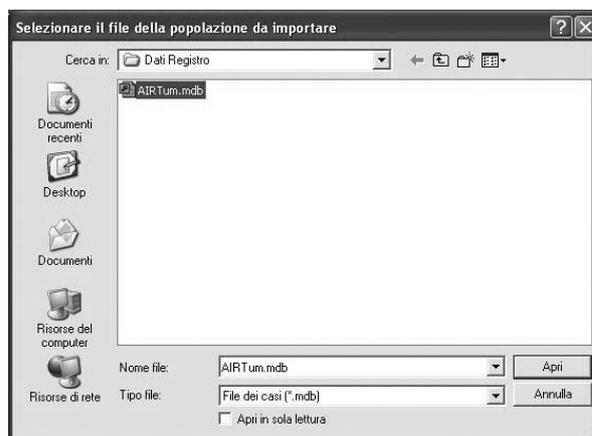
A ogni variabile richiesta associare il campo all'interno della tabella. Cliccare su "Elabora" per iniziare l'importazione.

Importazione della popolazione

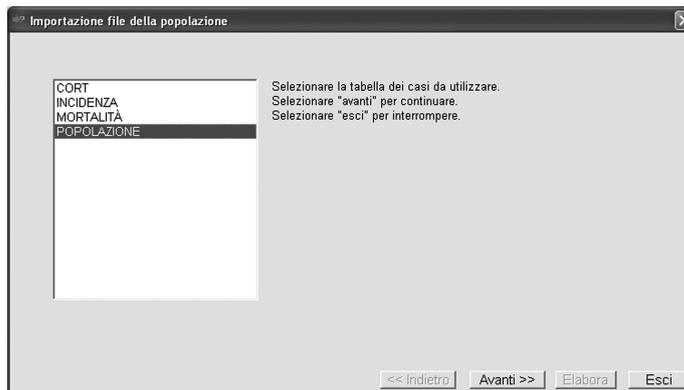
Il formato richiesto per l'importazione è Microsoft Access (versione 97 o superiore). I dati necessari, che dovranno essere contenuti in una tabella singola, sono compatibili con il protocollo della Banca Dati AIRTUM:

- ◆ numero dei casi;
- ◆ sesso: nel formato M/F oppure 1/2;
- ◆ età in anni o nel formato in fasce quinquennali (1=0-4, 2=5-9, ... 18=85+);
- ◆ anno di riferimento.

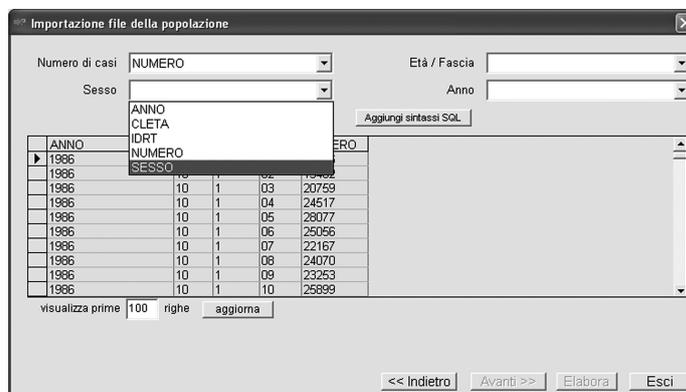
Cliccando sul bottone  verrà richiesta la selezione del file contenente la popolazione da importare:



Dopo avere aperto il file verrà mostrata la finestra di importazione popolazione:



Selezionare la tabella contenente la popolazione e cliccare su “Avanti”:



A ogni variabile richiesta associare il campo all’interno della tabella. Cliccare su “Elabora” per iniziare l’importazione.

Altre funzionalità dell’importazione e impostazioni avanzate

Nelle finestre di importazione è mostrato, a scopo di guida, un campione dei primi 100 record presenti nella tabella. E’ possibile modificare il numero di righe visualizzate modificando il valore reimpostato in “Visualizza prime” e cliccando su “Aggiorna”.

Cliccando su “Aggiungi sintassi SQL” è possibile filtrare la casistica con una condizione scritta in linguaggio T-SQL. Di seguito vengono mostrati alcuni esempi di filtri:

Esempio 1 – Importare solo i record in cui il campo COMRES sia uguale al testo 036023:

◆ Sintassi SQL: `COMRES = '036023'`

Esempio 2 – Importare solo i record in cui il campo COMRES sia uguale al numero 36023:

◆ Sintassi SQL: `COMRES = 36023`

Esempio 3 – Importare solo i record in cui il campo ETA sia compreso tra 0 e 14 oppure in cui il campo TOPOGRAF inizi con C64:

◆ Sintassi SQL: `[(ETA ≥ 0 and ETA ≤ 14) or TOPOGRAF like 'C64%']`

Esempio 4 – Importare solo i record in cui il campo DATADIAG sia compreso tra 1/1/1999 e 31/12/2001

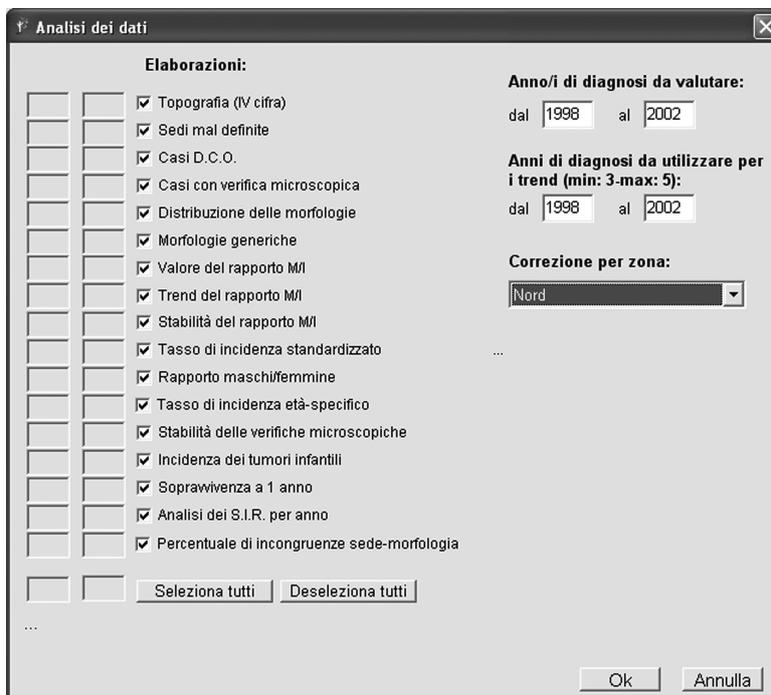
◆ Sintassi SQL: `DATADIAG ≥ #1/1/1999# and DATADIAG ≤ #31/12/2001#`

oppure:

◆ Sintassi SQL: `year(DATADIAG) ≥ 1999 and year(DATADIAG) ≤ 2001`

Analisi dei dati

Una volta caricate le tre tabelle contenenti casistica, mortalità e popolazione, cliccare su  per visualizzare la finestra principale e analizzare i dati importati:



Analisi dei dati

Elaborazioni:

- Topografia (IV cifra)
- Sedi mal definite
- Casi D.C.O.
- Casi con verifica microscopica
- Distribuzione delle morfologie
- Morfologie generiche
- Valore del rapporto M/I
- Trend del rapporto M/I
- Stabilità del rapporto M/I
- Tasso di incidenza standardizzato
- Rapporto maschile/femminile
- Tasso di incidenza età-specifico
- Stabilità delle verifiche microscopiche
- Incidenza dei tumori infantili
- Sopravvivenza a 1 anno
- Analisi del S.I.R. per anno
- Percentuale di incongruenze sede-morfologia

Anno/i di diagnosi da valutare:
dal 1998 al 2002

Anni di diagnosi da utilizzare per i trend (min: 3-max: 5):
dal 1998 al 2002

Correzione per zona:
Nord

Seleziona tutti Deseleziona tutti

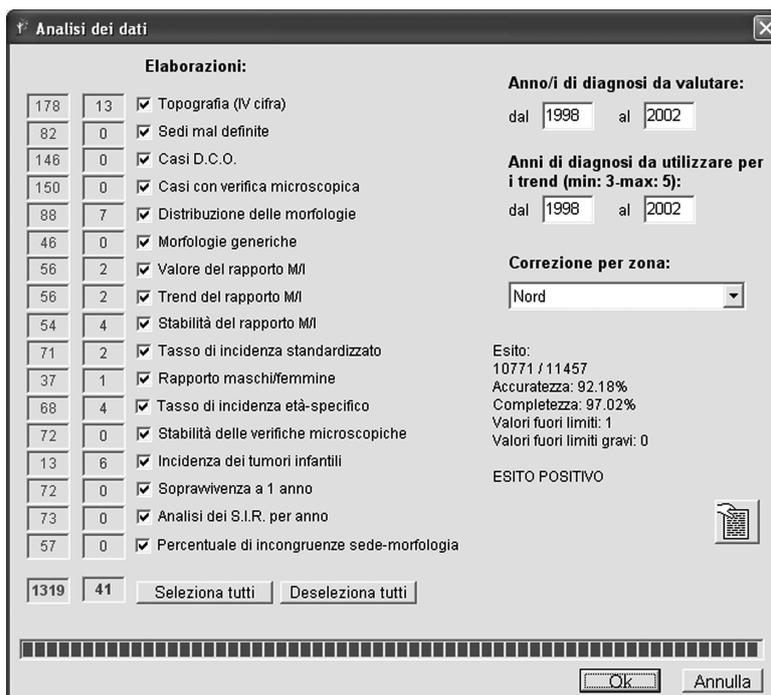
Ok Annulla

E' possibile deselegionare i controlli che non si desidera effettuare cliccando sul corrispettivo segno di spunta. Selezionare quindi gli anni di diagnosi (anche uno solo) da valutare e quelli da utilizzare per il calcolo dei trend. Questi ultimi devono coincidere o contenere il primo periodo e devono comprendere da 3 a 5 anni consecutivi.

Selezionare quindi la più opportuna correzione per zona (la selezione di default è "Italia").

Una volta impostati correttamente i precedenti parametri per l'elaborazione è possibile iniziare l'analisi cliccando su "Ok".

Verrà chiesto il nome del file di output e il percorso di destinazione. Al termine dell'analisi verrà visualizzata una finestra del tipo:



Analisi dei dati

Elaborazioni:

178	13	<input checked="" type="checkbox"/> Topografia (IV cifra)
82	0	<input checked="" type="checkbox"/> Sedi mal definite
146	0	<input checked="" type="checkbox"/> Casi D.C.O.
150	0	<input checked="" type="checkbox"/> Casi con verifica microscopica
88	7	<input checked="" type="checkbox"/> Distribuzione delle morfologie
46	0	<input checked="" type="checkbox"/> Morfologie generiche
56	2	<input checked="" type="checkbox"/> Valore del rapporto M/I
56	2	<input checked="" type="checkbox"/> Trend del rapporto M/I
54	4	<input checked="" type="checkbox"/> Stabilità del rapporto M/I
71	2	<input checked="" type="checkbox"/> Tasso di incidenza standardizzato
37	1	<input checked="" type="checkbox"/> Rapporto maschile/femminile
68	4	<input checked="" type="checkbox"/> Tasso di incidenza età-specifico
72	0	<input checked="" type="checkbox"/> Stabilità delle verifiche microscopiche
13	6	<input checked="" type="checkbox"/> Incidenza dei tumori infantili
72	0	<input checked="" type="checkbox"/> Sopravvivenza a 1 anno
73	0	<input checked="" type="checkbox"/> Analisi del S.I.R. per anno
57	0	<input checked="" type="checkbox"/> Percentuale di incongruenze sede-morfologia

1319 41 Seleziona tutti Deseleziona tutti

Anno/i di diagnosi da valutare:
dal 1998 al 2002

Anni di diagnosi da utilizzare per i trend (min: 3-max: 5):
dal 1998 al 2002

Correzione per zona:
Nord

Esito:
10771 / 11457
Accuratezza: 92.18%
Completezza: 97.02%
Valori fuori limiti: 1
Valori fuori limiti gravi: 0

ESITO POSITIVO

Ok Annulla

Per ogni gruppo di controlli verrà indicato il numero di controlli con esito positivo (verde) e di quelli con esito negativo (rosso). L'esito complessivo dell'analisi viene mostrato sinteticamente a destra della finestra. In particolare vengono mostrati:

- ◆ punteggio ottenuto/punteggio massimo;
- ◆ percentuale di punti accuratezza ottenuti rispetto ai punti accuratezza massimi;
- ◆ percentuale di punti completezza ottenuti rispetto ai punti completezza massimi;
- ◆ numero di controlli con esito negativo e con valore fuori dai limiti CheckRT;
- ◆ numero di controlli con esito negativo e con valore gravemente fuori dai limiti CheckRT;
- ◆ segnalazione di valori DCO fuori dai limiti CheckRT (eventuale);
- ◆ esito indicativo ai fini dell'accreditamento AIRTUM.

I risultati sono dettagliati nel file di output. Per accedere a questo file è sufficiente cliccare sul bottone che comparirà a seguito della descrizione sintetica dei risultati. La forma del file di output è mostrata in figura:

```

Output.txt - Blocco note
File Modifica Formato Visualizza ?
! 030) Ovaio: % neoplasia NAS (12.3% - 4.4%) p-value: 0.014
031) Prostata: % neoplasia NAS (0.3% - 0.6%) p-value: 0.253
032) Testicolo: % neoplasia NAS (1.9% - 1.2%) p-value: 0.752
033) Rene: % neoplasia NAS (2% - 1.6%) p-value: 0.5
034) Pelvi renale: % neoplasia NAS (12.5% - 1.7%) p-value: 0.5
035) Vesicica: % neoplasia NAS (0.1% - 1.4%) p-value: 0.003
036) Occhio: % neoplasia NAS (0% - 1.9%) p-value: 1
037) Encefalo e SNC: % neoplasia NAS (5.6% - 2.2%) p-value: 0.34
038) Tiroide: % neoplasia NAS (0.7% - 2.8%) p-value: 0.053
039) Ghiandola surrenale: % neoplasia NAS (16.7% - 3.5%) p-value: 0.5
!!!040) Linfoma di Hodgkin: % linfoma di Hodgkin NAS (62.1% - 21%) p-value: 0
!!!041) Linfoma non Hodgkin: % linfoma NAS (94.8% - 63%) p-value: 0 *** VALORE FUORI LIMITI ***
042) Leucemia linfatica: % linfatica NAS (1% - 1.4%) p-value: 0.751
043) Leucemia mieloidi: % mieloidi NAS (6.5% - 4.7%) p-value: 0.31
044) Leucemia : % leucemia NAS (3.4% - 4.3%) p-value: 0.328
!!!045) Totale (M): % neoplasia NAS (3.3% - 1.6%) p-value: 0
!!!046) Totale (F): % neoplasia NAS (5.2% - 1.8%) p-value: 0

Test superati: 38/46 (benchmark: 588/884)

ANALISI DEL VALORE DEL RAPPORTO M/I:
001) Labbro (M+F): Rapporto M/I (8.3% - 37.1%) p-value: 0.161
002) Lingua (M+F): Rapporto M/I (28.6% - 37.9%) p-value: 0.39
003) Cavità orale (M+F): Rapporto M/I (35.8% - 42.5%) p-value: 0.425
004) Ghiandole salivari (M+F): Rapporto M/I (35.3% - 41.7%) p-value: 0.5
005) Faringe (M+F): Rapporto M/I (63.1% - 60.2%) p-value: 0.502
006) Esofago (M+F): Rapporto M/I (90.2% - 91.5%) p-value: 0.555
007) Stomaco (M): Rapporto M/I (66.1% - 68.7%) p-value: 0.375
008) Stomaco (F): Rapporto M/I (68.6% - 70.7%) p-value: 0.422
009) Intestino tenue (M+F): Rapporto M/I (31.8% - 33.3%) p-value: 0.587
010) Colon (M): Rapporto M/I (36.1% - 42.9%) p-value: 0.062
011) Colon (F): Rapporto M/I (33.4% - 44.6%) p-value: 0.013
012) Retto (M): Rapporto M/I (37% - 39.2%) p-value: 0.398
013) Retto (F): Rapporto M/I (38.9% - 41.7%) p-value: 0.385
014) Fegato (M): Rapporto M/I (79.3% - 81.3%) p-value: 0.471
015) Fegato (F): Rapporto M/I (77.6% - 92.7%) p-value: 0.245
016) vie biliari (M): Rapporto M/I (74.3% - 72.8%) p-value: 0.572
017) vie biliari (F): Rapporto M/I (79.7% - 74.9%) p-value: 0.453
    
```

Il formato tipico di presentazione dei risultati è del tipo:

[Esito] NumeroCheck) DescrizioneCheck (ValoreRegistro - ValoreAtteso) p-value: Valore [Segnalazione]

Dove:

Variabile	Descrizione
Esito	Vale "!" quando il controllo è fallito con una confidenza del 95% ma non del 99% e "!!!" quando il controllo è fallito con una confidenza del 95% e 99%. Negli altri casi il controllo si considera con esito positivo.
NumeroCheck	Valore progressivo del controllo all'interno del gruppo di check.
DescrizioneCheck	Bbreve testo che descrive la porzione di casistica sottoposta a controllo nella forma Denominatore:Numeratore.
ValoreRegistro	Valore del controllo per il Registro.
ValoreAtteso	Valore del controllo all'interno della popolazione di riferimento.
Valore	Significatività del confronto secondo il test esatto di Fisher.
Segnalazione	Se presente, indica quando un controllo con esito "!" o "!!!" risulta anche fuori dai limiti CheckRT.

Per maggiori informazioni consultare la guida del programma alla voce "Supporto tecnico".

Limitazioni e requisiti di sistema

Il software *CheckRT* è di proprietà dell'AIRTUM-CCM: il suo utilizzo è limitato nell'ambito dei Registri tumori associati all'AIRTUM e la divulgazione o la copia, anche parziale, di parti di esso non è consentita senza autorizzazione esplicita dell'AIRTUM.

I requisiti minimi per l'utilizzo di *CheckRT* sono:

- ◆ sistema operativo: Microsoft Windows 98 SE o superiore (consigliato Windows XP);
- ◆ memoria RAM: 256Mb o superiore (consigliato 512Mb o superiore);
- ◆ spazio su disco: 60Mb o superiore.

APPENDICE 2

Manuale d'uso del programma *SALI* per l'appaiamento dei record

Istruzioni per il linkage con *SALI*

I file devono essere in formato .DBF (DBIII Plus o DBIV) e contenere un codice identificativo univoco. Le date devono essere trasformate in campi separati per giorno, mese, anno (formato carattere, vedi tracciato seguente). Non è necessario che i file da linkare contengano una sola volta il cognome-nome-datanas paziente perché il programma lavora anche con multipli, ma ciò può rendere la fase manuale del linkage più lunga. E' tuttavia necessario che ogni record abbia un identificativo univoco (es: numero progressivo), altrimenti record con lo stesso identificativo (successivi al primo) non vengono presi in considerazione. Per velocizzare la procedura, è opportuno che il file con il maggior numero di record sia il file 1.

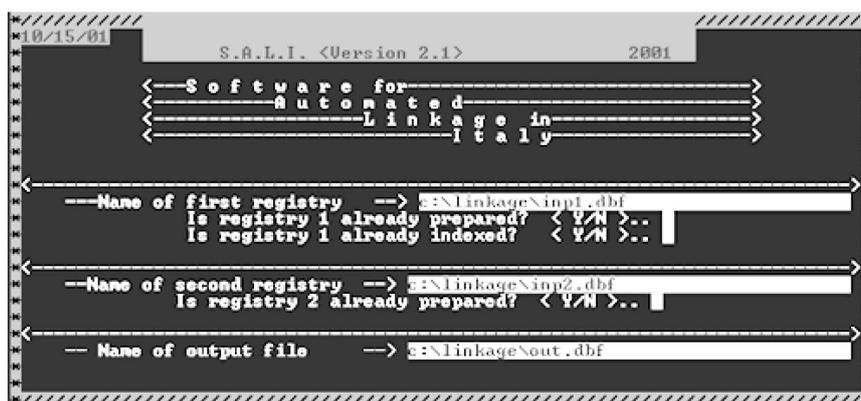
Esempio di struttura:

File1
ID1 identificativo univoco del record nel file 1
COGN1 cognome
NOME1 nome
GGNAS1 giorno nascita
MMNAS1 mese nascita
AAAANAS1 anno nascita
VAR1 ... altre variabili *file1*

File2
ID2 identificativo univoco del record nel file 2
COGN2 cognome
NOME2 nome
GGNAS2 giorno nascita
MMNAS2 mese nascita
AAAANAS2 anno nascita
VAR2... altre variabili file 2

Quando i file sono pronti vanno collocati in una cartella (es: c:\linkage), preferibilmente (non necessariamente) la stessa per file e programma.

Apparirà una piccola finestra in cui specificare l'indirizzo rispettivamente di file 1, file 2 (i file vanno indicati con l'estensione .dbf) e di dove si vuole collocare il file di output (es: out.dbf).

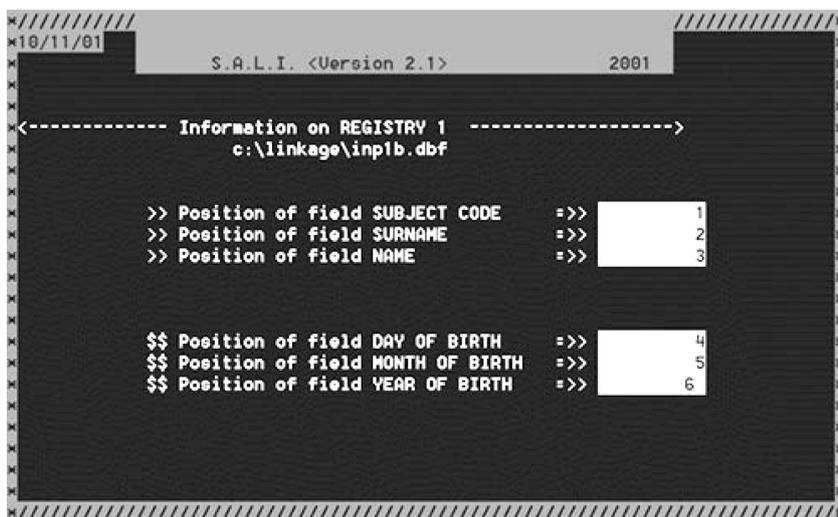


Inserendo file 1, il programma chiede:

- ◆ se il file è stato preparato (nomi e cognomi in caratteri maiuscoli senza spazi e interpunzioni; es: “Da Vinci” e “Maria-Josè” diventeranno DAVINCI e MARIAJOSE): rispondere “n”;
- ◆ se il file non è stato indicizzato (ordinato) per tutte le variabili-chiave: rispondere “n”.

Inserendo file 2 il programma chiede se il file è stato preparato: rispondere “n”.

Dopo l’invio, se non ci sono problemi (es: file inesistenti) il programma chiede di segnalare la posizione (ordine sequenziale) nei file delle variabili che serviranno per il linkage.



Fatto questo, il programma chiederà l’autorizzazione per eseguire le procedure.

Seguiranno 7 diversi livelli di linkage con un diverso trattamento delle variabili, articolati come mostrato in tabella 1 (SALI versione 3.3).

Tabella 1

Livello ^a	Cognome	Nome	Data nascita	Intervento manuale ^b
0	uguale	uno dei due nomi contenuto nell’altro	uguale	no
1 ^c	uguale	come al livello 0, oppure i primi 7 caratteri uguali, oppure un nome senza la prima lettera contenuta nell’altro	anno uguale	no
2	uguale	come al livello 1	almeno 7 caratteri comuni e almeno 5 caratteri nella stessa posizione	sì
3	per ogni cognome un massimo di 20 caratteri non trovati nell’altro e una stringa comune di almeno 2 caratteri	come al livello 1	uguale (mese e giorno possono essere invertiti)	sì
4	un cognome contenuto nell’altro oppure i primi 7 caratteri uguali	per ogni nome un massimo di 20 caratteri non trovati nell’altro e una stringa comune di almeno 2 caratteri	come al livello 3	sì
5	un cognome contenuto nell’altro oppure i primi 7 caratteri uguali	come al livello 4	almeno 7 caratteri comuni e almeno 6 nella stessa posizione	sì
6	per ogni cognome un massimo di 3 caratteri non trovati nell’altro e una stringa comune di almeno 4 caratteri	uno dei due nomi uguale alla prima parte dell’altro	come al livello 5	sì

a gli appaiamenti effettuati in uno stadio precedente sono trascurati dal successivo
b dal livello 2 tutti i possibili linkage sono proposti uno a uno e l’operatore deve decidere se accettare o no
c il livello 1 viene proposto in SALI3.3 dopo il livello 5, vista la minore specificità

Altre caratteristiche del programma

E' possibile saltare il livello proposto.

Nomi e cognomi possono essere cancellati, criptati o lasciati invariati nel file di output.

Il livello 6 può essere utilizzato solo in situazioni particolari con richiesta grande sensibilità (procedura onerosa).

Pur utilizzando file nominativi, per motivi di riservatezza il programma non visualizza mai cognomi e nomi durante la fase di linkage.

Nei livelli con scelta manuale, l'operatore si vedrà proporre casi simili (vedi tabella 1) e sarà aiutato a scegliere se accettare il linkage o no sulla base della presentazione delle due stringhe criptate dei nomi con lunghezza pari ai caratteri.

La fase 2 (nomi e cognomi *circa* uguali, vedi tabella 1) mostrerà la seguente finestra:

```

////////////////////////////////////
10/11/01
<----- S T A G E  2 ----->
<----->
Stage 0 =>1      Stage 1 =>2      Stage 2 =>0
<----->
... File 2 rec. n°=5
<----->
** Same characters found:                7
** Same characters found in the same position:6
** Date of birth from registry 1:  28041934
** Date of birth from registry 2:  28041940
** Do you want to link the records? <Y/N> █
<----->
..... Linked subjects :      3.....
<----->
////////////////////////////////////
S.A.L.I. <Version 2.1>                2001

```

La fase 3 (data di nascita uguale, vedi tabella 1) mostrerà la seguente finestra:

```

////////////////////////////////////
10/11/01
<----- S T A G E  2 ----->
<----->
Stage 0 =>1      Stage 1 =>2      Stage 2 =>0
<----->
... File 2 rec. n°=5
<----->
** Same characters found:                7
** Same characters found in the same position:6
** Date of birth from registry 1:  28041934
** Date of birth from registry 2:  28041940
** Do you want to link the records? <Y/N> █
<----->
..... Linked subjects :      3.....
<----->
////////////////////////////////////
S.A.L.I. <Version 2.1>                2001

```

dove:

il simbolo * significa "stessa lettera nella stessa posizione";

il simbolo \$ significa "lettera contenuta nell'altra stringa, ma in posizione diversa";

il simbolo - significa "lettera diversa".

Nell'esempio sopra riportato i due record hanno stesso nome (non mostrato, vedi tabella 1), stessa data di nascita, una sottostringa comune di 5 caratteri nel cognome nelle posizioni mostrate (esempio classico di errata trascrizione di caratteri doppi nel cognome).

E' importante sottolineare che:

- ◆ solo la coincidenza degli asterischi indica corrispondenza delle stringhe, mentre la coincidenza degli altri simboli, sebbene crei un effetto ottico analogo, può sottendere differenze notevoli;
- ◆ rispondendo “n” (NO) alla richiesta di linkage i due casi verranno esclusi, mentre rispondendo “y” (SI) si potrà in seguito eventualmente rifiutare il linkage in una fase ulteriore di controllo che comporterà il confronto di ulteriori variabili presenti nei 2 archivi (es: comune di nascita, data di morte);
- ◆ le diverse condizioni di lavoro (dimensione dei file da linkare, probabilità che differenze piccole corrispondano davvero a pazienti diversi) determineranno l'opportunità di criteri di linkage più stretti (lavoro più veloce, maggiore specificità) o più larghi (lavoro più lento, maggiore sensibilità).

Alla fine della procedura il programma chiede se le stringhe con i cognomi e i nomi debbano essere cancellate (opzione necessaria nel caso di un linkage da effettuare “in cieco” per motivi di riservatezza) oppure no. Nel primo caso (dati sensibili), per consentire ulteriori controlli, vengono mantenute solo le stringhe di nomi e cognomi criptate tramite *, \$ e -; altrimenti, se i file sono liberamente utilizzabili dagli operatori il file di output conterrà, oltre a tutte le variabili linkate dei *record* comuni, anche i cognomi e nomi in chiaro dei due file.

Dopo la fine della procedura e con qualsiasi software (DB3/4, Excel, Access ecc.), potrà essere condotta un'ultima verifica dei *record* linkati (per eliminare i “falsi positivi”), tenendo presente che ogni record contenente le variabili proveniente da entrambi i file conterrà anche una variabile con il “livello” di linkage effettuato. Nel caso si scelgano a priori criteri di inclusione più larghi (al limite premendo sempre “y” a ogni richiesta) si potranno selezionare i record con livello di linkage, per esempio, superiori a 1 per ricontrollarli ed effettuare a questo punto la accettazione/rifiuto.

Il software è disponibile gratuitamente a soli fini di ricerca epidemiologica, su richiesta scritta a:

Dr. Luigino Dal Maso, Unità di Epidemiologia e Biostatistica (e-mail epidemiology@cro.it)

Centro Riferimento Oncologico, via Pedemontana occ. 12, 33081 Aviano (Pn)

Per l'uso del programma si richiede la citazione bibliografica allegata.

Bibliografia

Dal Maso L, Braga C, Franceschi S. Methodology used for “Software for Automated Linkage in Italy” (SALI). Journal of Biomedical Informatics 2001, 34, 387-95.

APPENDICE 3

Manuale d'uso del programma *INCAS-AIRTUM* per la selezione di listati SDO e di mortalità

INCAS è un programma ideato e sviluppato dal CPO Piemonte allo scopo di selezionare i ricoveri correlabili con il tumore coloretale in modo automatico dalle schede di dimissione ospedaliera.

INCAS-AIRTUM è una versione modificata messa a disposizione dell'*AIRTUM* al fine di condurre, con le stesse modalità, una selezione per recuperare dalle schede di dimissione ospedaliera i ricoveri correlabili con tutte le neoplasie. Essendo impostato per lavorare sui codici ICD-9-CM e ICD-9, potrà essere utilizzato anche su altri database che presentino una o più variabili contenenti gli stessi codici. Per le sue caratteristiche si presta a essere utilizzato al meglio con *set* di dati orientativamente inferiori ai 100.000 *record*.

Il programma contiene le tabelle con i codici di diagnosi codificati come ICD e i codici di trattamento correlabili con neoplasie.

In entrambi i casi è stato necessario creare due tabelle, una per i codici ICD codificati con il punto (es: 153.3), ossia le tabelle "DP" per le diagnosi e "TP" per i trattamenti, e senza punto (es: 1533) – ossia le tabelle "DNP" per le diagnosi e "TNP" per i trattamenti.

Nella costruzione di queste tabelle ci si è attenuti a criteri di selezione improntati alla massima sensibilità. In particolare:

- ◆ per le malattie ci si è riferiti, con modeste modifiche, ai criteri di selezione contenuti nelle Linee guida per l'implementazione dell'ICD-O 3, edite dal NAACR-ICD-O 3 Implementation working group nel 2000;
- ◆ per le procedure si sono individuati i codici di accertamenti biotipici e di interventi con caratteristiche di maggiore radicalità, anche considerando i molteplici casi in cui la diagnosi di neoplasia viene definita dopo il ricovero per indagini strumentali o intervento chirurgico, a causa del tempo intercorso prima dell'arrivo del referto patologico e della contestuale tendenza alla riduzione della durata di ricovero.

Funzionamento

Il database si apre automaticamente sulla pagina del menù principale che contiene diversi bottoni che dovranno essere utilizzati in ordine successivo.

1. **"Importazione tabelle"**. Visualizza automaticamente la finestra per importare la tabella sulla quale si vuole eseguire la selezione.

2. **"Configurazione tabelle per selezione"**. Apre automaticamente la pagina in cui selezionare il nome della tabella importata sulla quale verrà eseguita la selezione; questa procedura aggiunge alla tabella i campi "Flag" (Sì/No) e "Key" (contatore) necessari per eseguire la selezione (se si volesse ripetere nuovamente la selezione sulla stessa tabella sarà necessario eliminare questi due campi e ripetere la procedura a partire dal bottone "Configurazione tabelle per selezione"); quando l'elaborazione è terminata uscire dalla pagina cliccando sulla porta.

3. **"Selezione in base alla diagnosi"**. Visualizza automaticamente un sottomenù che permette di scegliere tra ICD PUNTO oppure ICD NO PUNTO a seconda che nella tabella l'ICD sia codificato con il punto oppure senza. Cliccando sul bottone prescelto si aprirà una pagina nella quale bisognerà **selezionare nuovamente** il nome della tabella (cliccando sul campo) e dei campi nei quali è registrata la diagnosi come ICD; è possibile inserire fino a 6 nomi di campi sui quali verrà eseguita la selezione. Prima di effettuare la selezione è importante controllare che tutti i campi selezionati siano evidenziati. Si aprirà automaticamente la tabella contenente la selezione (INCAS_DIAG_NP oppure INCAS_DIAG_P). Chiudendo la tabella si torna alla videata di selezione, cliccando sulla porta si torna al sottomenù e poi al menù principale.

4. **"Selezione in base al trattamento"**. Anche qui è necessario scegliere tra ICD PUNTO e ICD NO PUNTO e si aprirà una pagina nella quale bisognerà selezionare nuovamente il nome della tabella (cliccando sul campo) e dei campi

nei quali è registrata il trattamento o l'intervento come ICD. Quando sono evidenziati tutti i campi che ci interessano, cliccando sul bottone "Seleziona" si aprirà automaticamente la tabella contenente le persone che hanno uno dei codici di trattamento che interessano e che non sono state selezionate precedentemente in base alla diagnosi (INCAS_TRAT_NP oppure INCAS_TRAT_P). Chiudere la tabella e tornare al menù principale.

Nota

Prima di chiudere INCAS è necessario esportare le tabelle di selezione create (INCAS_DIAG_NP oppure INCAS_DIAG_P e INCAS_TRAT_NP oppure INCAS_TRAT_P) nel database d'origine: ogni volta che viene eseguita questa procedura su una nuova tabella, infatti, la tabella di selezione che viene creata avrà sempre lo stesso nome e quindi c'è il rischio che la nuova tabella sia sovrascritta su quella vecchia.

E' importante seguire i vari passaggi nell'ordine indicato perché quando si esegue una selezione i *record* scelti vengono contrassegnati e successivamente non più selezionati. Quindi, le due tabelle di selezione per diagnosi e per trattamento non contengono mai gli stessi record.