

Rho, 17 maggio 2010

CORSO DI BASE AIRTUM

LINFOMI E LEUCEMIE

Dr. Adriano Giacomini
RT Piemonte, Provincia di Biella (CPO)

Il percorso affronterà i 3 ambiti delle emolinfopatie:

LINFOMI E LEUCEMIE LINFATICHE

LEUCEMIE MIELOIDI E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

MIELOMA E ALTRE PATOLOGIE IMMUNOPROLIFERATIVE

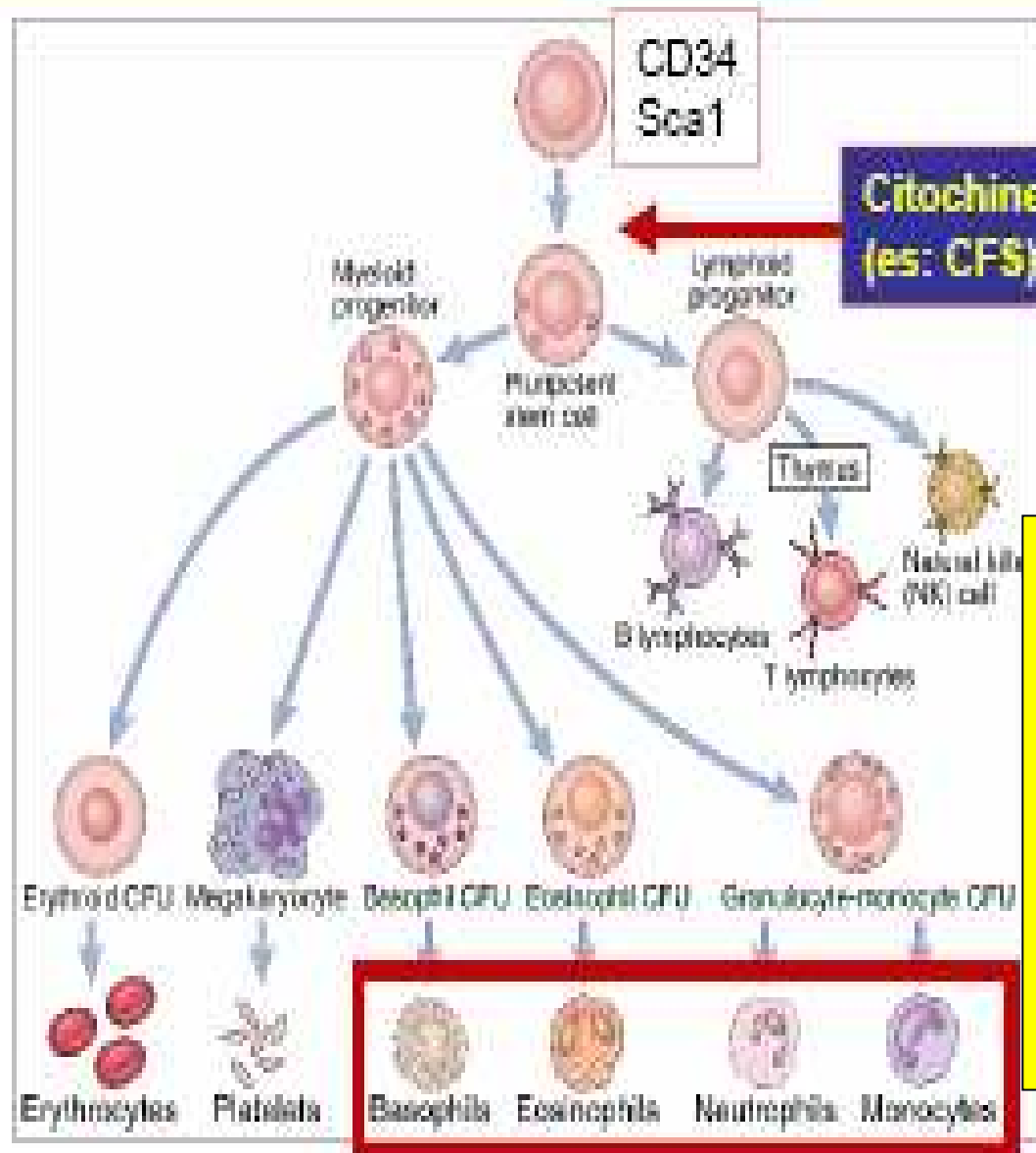
evidenziando gli aspetti più critici per la registrazione, determinati da

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

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

Maturazione

Localizzazione dei linfociti B e T



Citochine stromali guidano l'emopoiesi (es: CFS)

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

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

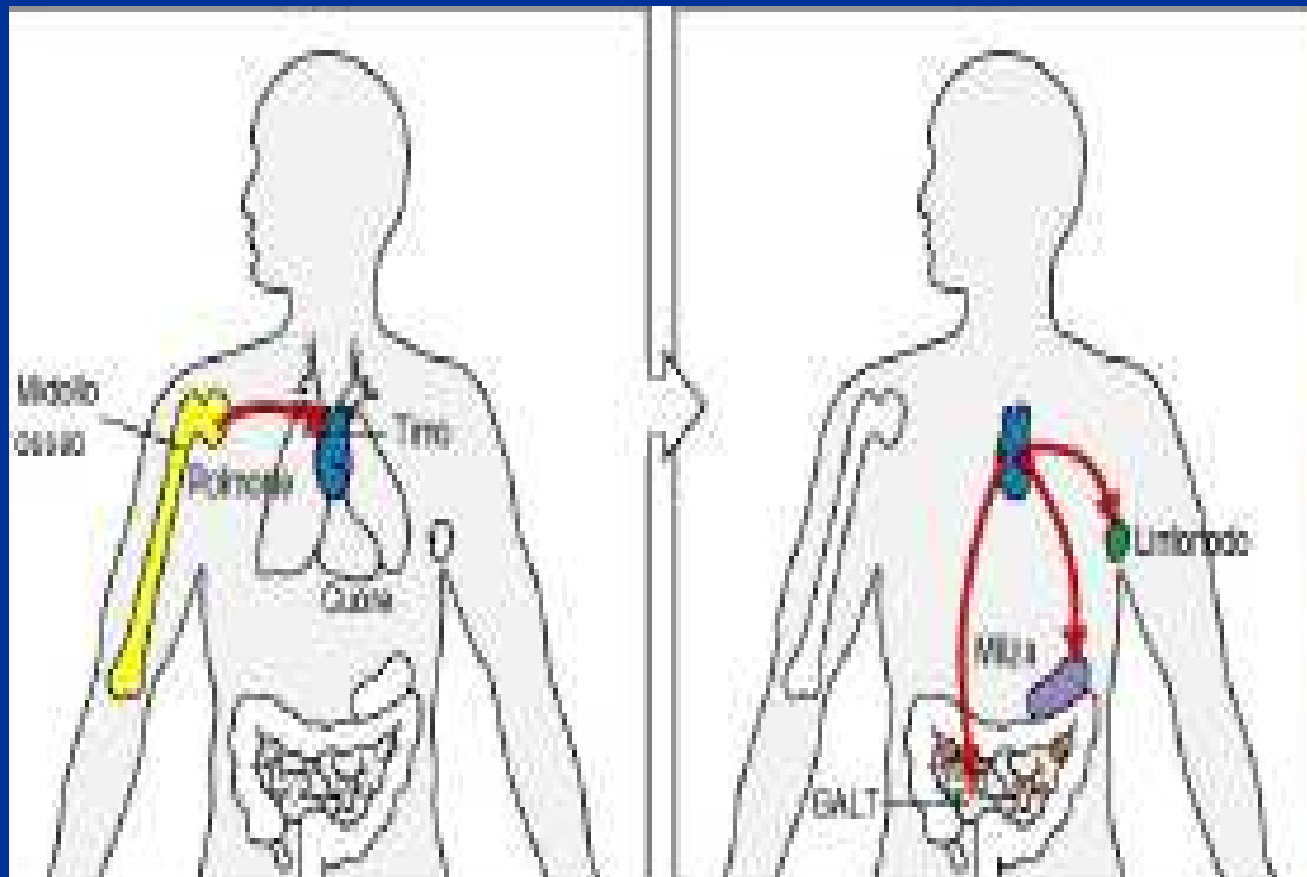
SISTEMA IMMUNITARIO

ORGANI PRIMARI : MIDOLLO E TIMO

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

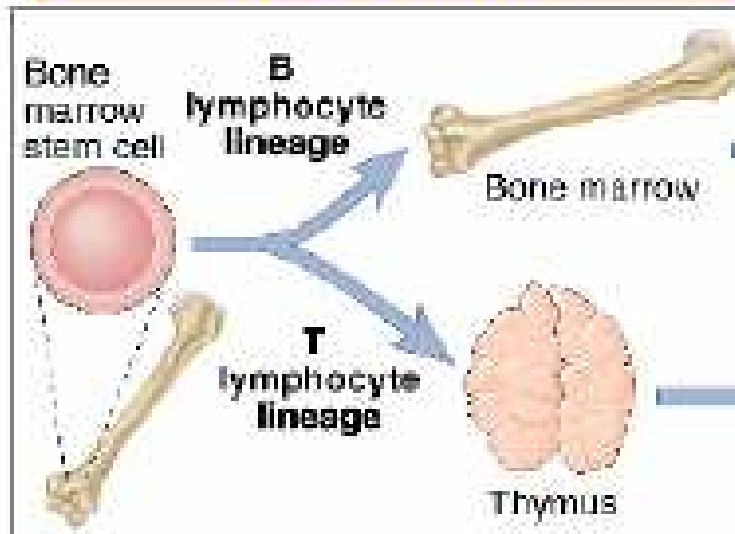
ORGANI SECONDARI: LINFONODI, MILZA, ANELLO DEL WALDEYER, PLACCHE DEL PEYER, TESSUTO LINFOIDE CUTE- BRONCO- E MUCOSA-ASSOCIATO

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

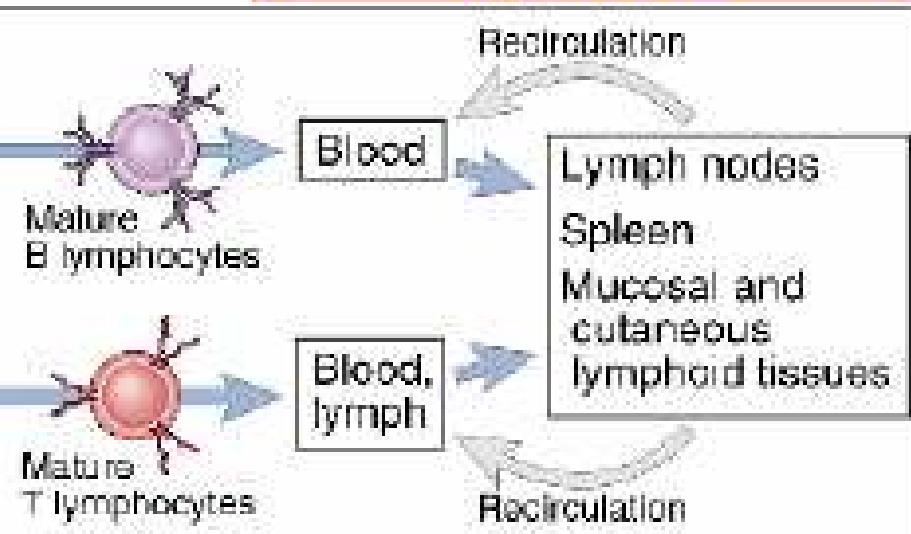


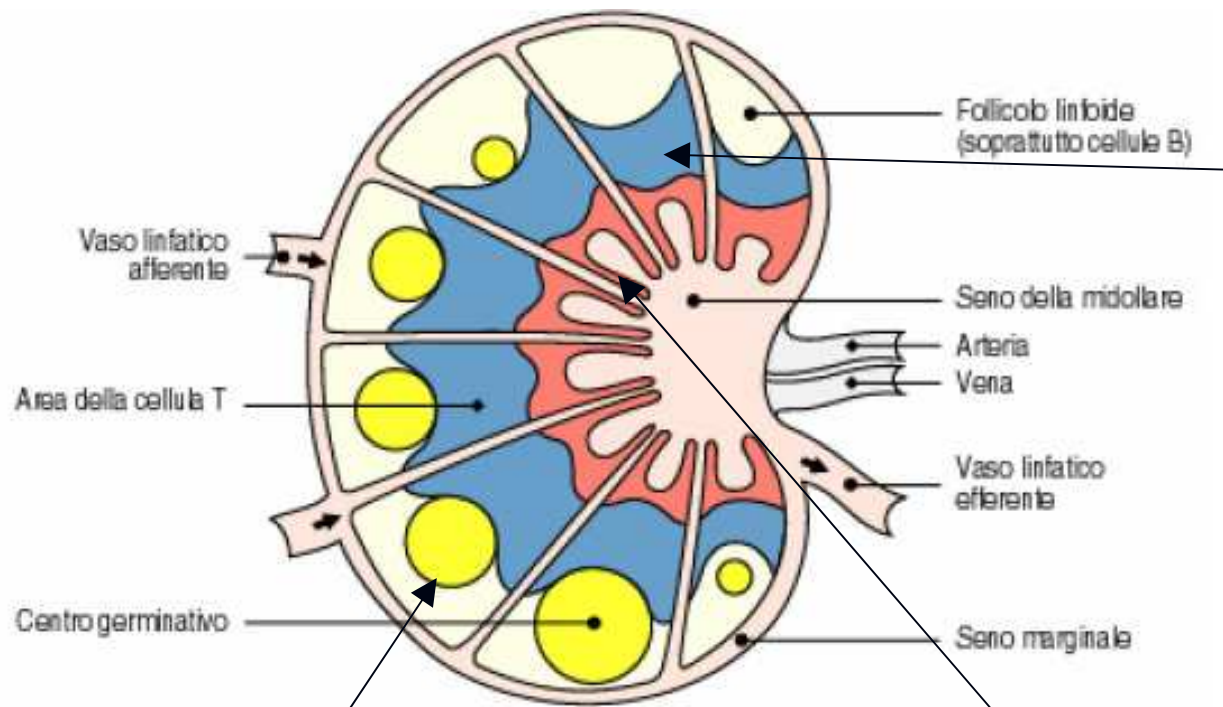
ITER DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI

Organi linfoidi primari o generativi



Organi linfoidi secondari o periferici





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

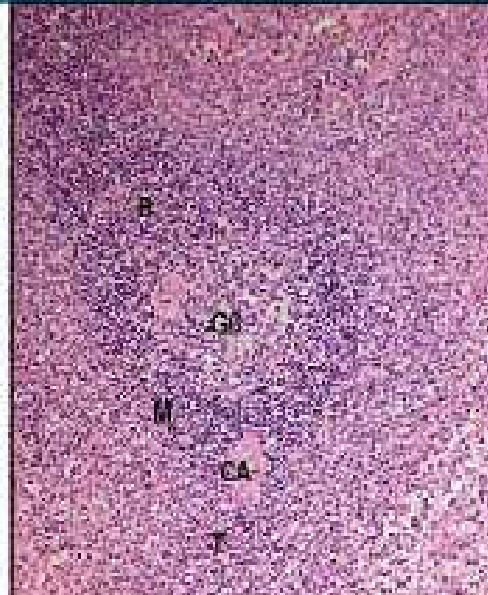
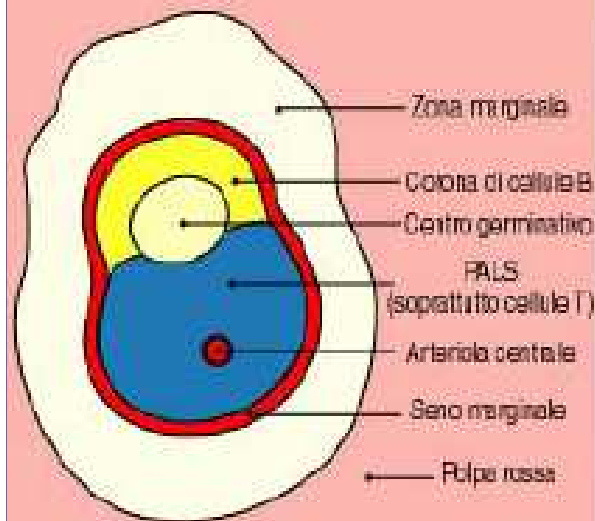
Nella **CORTECCIA** si trovano i follicoli
Linfatici, con i CENTRI GERMINATIVI,
principale sede di formazione dei
LINFOCITI B

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

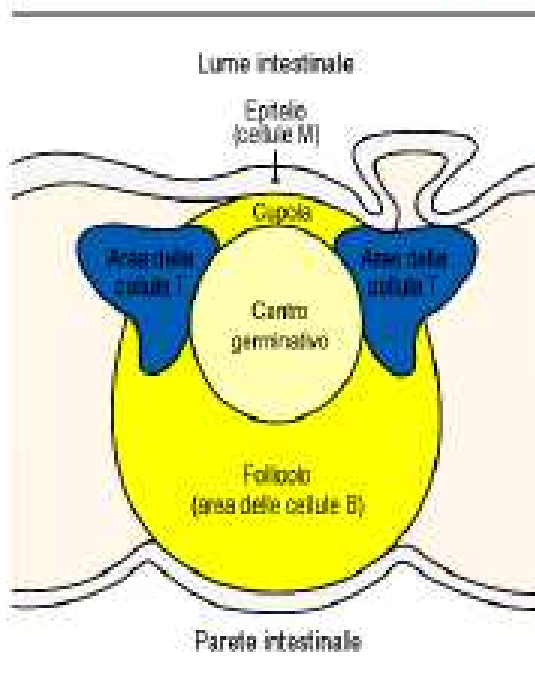
LINFONODO

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

Sezione trasversa di polpa bianca della milza



Lume intestinale-placche del Peyer



Architetture simili sono presenti

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

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

- nel **TESSUTO LINFOIDE ASSOCIATO A**

BRONCHI (BALT)

MUCOSE (MALT)

nella corticale ci sono linfociti T,
nella midollare linfociti B

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

SECONDA PREMESSA: EVOLUZIONE DELLE CLASSIFICAZIONI DELLE EMOLINFOPATIE

STORIA

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

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

SECONDA PREMessa: EVOLUZIONE DELLE CLASSIFICAZIONI DELLE EMOLINFOPATIE

STORIA

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

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

Classificazione di Rappaport.

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

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

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

Classificazione di Kiel.

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

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

Classificazione di Kiel.

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

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

Working Formulation.

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

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

Vi sono dieci tipi istologici principali.

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

IL PROGRESSO DELLE CONOSCENZE

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

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

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

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

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

I linfomi non-Hodgkin vengono distinti

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

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

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

IL PROGRESSO DELLE CONOSCENZE

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

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

Tuttavia molte delle categorie principali, come **il linfoma diffuso B a grandi cellule**, sono chiaramente eterogenee in termini di caratteristiche cliniche e di risposta al trattamento.

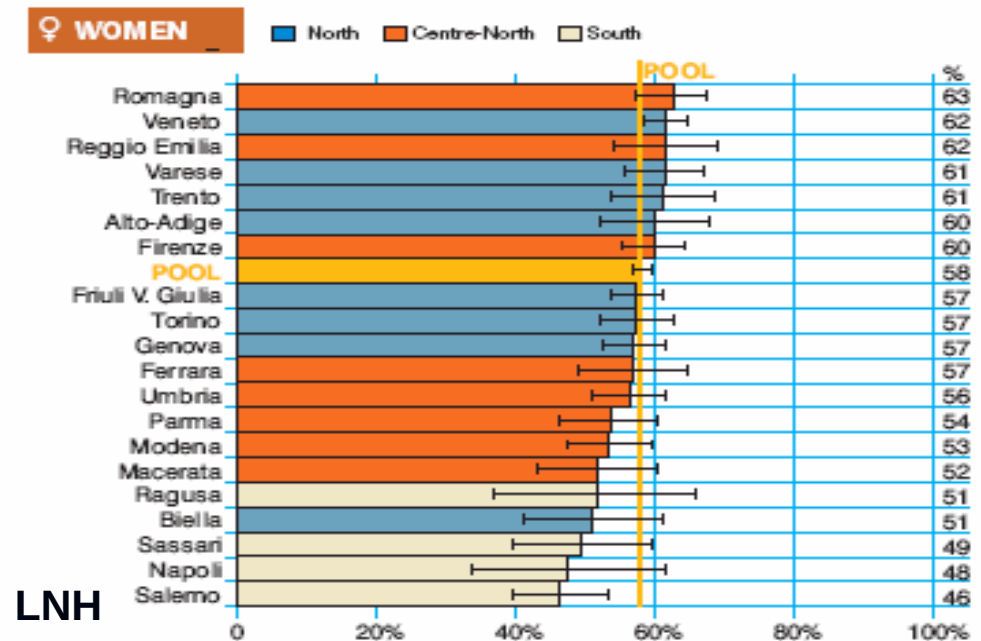
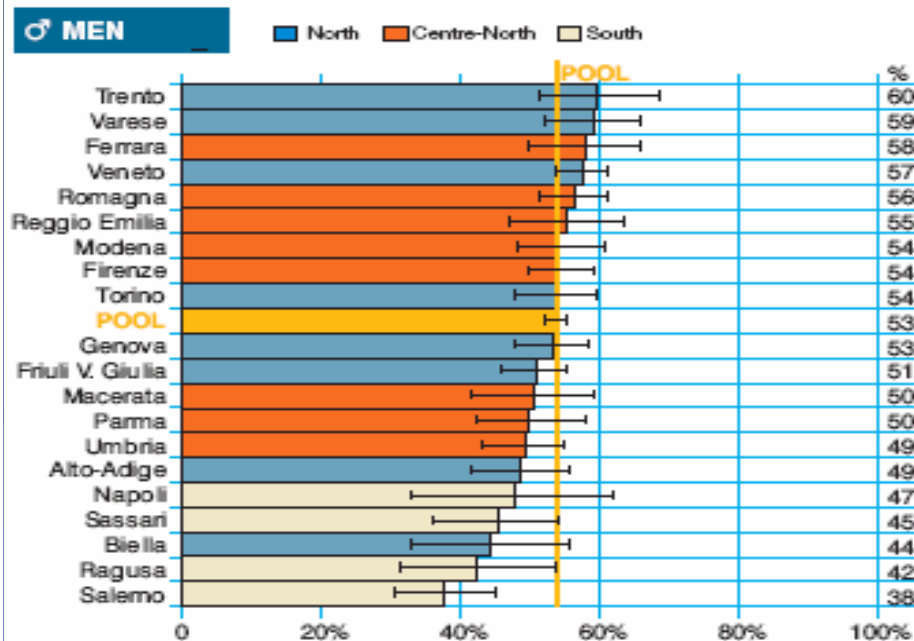
In future queste potranno essere ulteriormente suddivise secondo criteri cellulari e molecolari, anche se attualmente non vi è consenso su come ciò dovrà essere fatto.

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

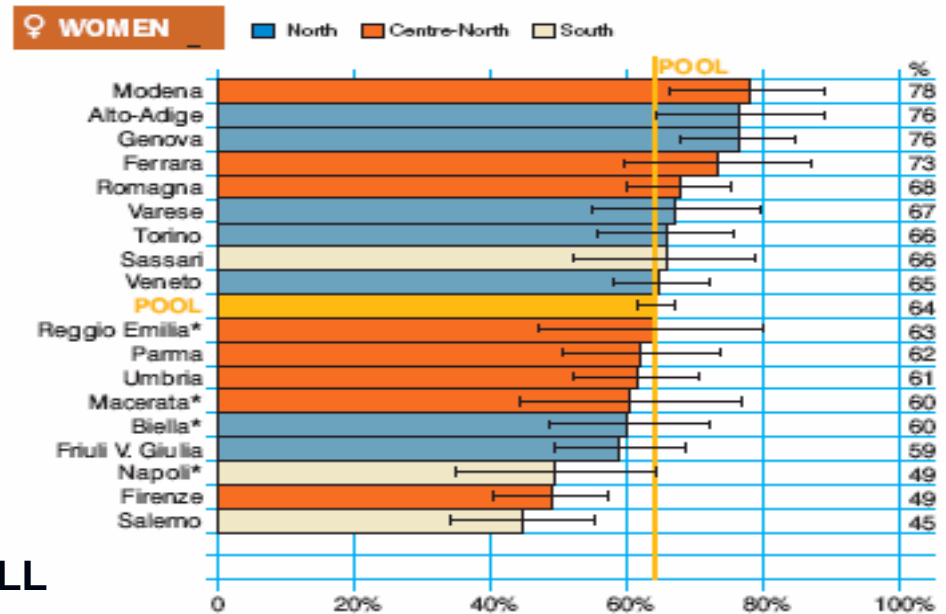
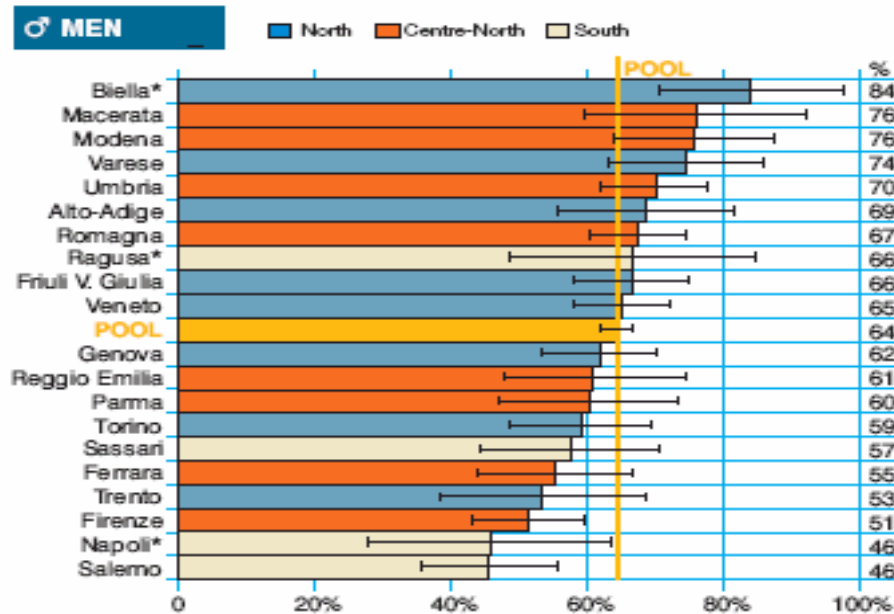
- * nella classificazione di **Kiel**, è riferito alle **dimensioni** delle cellule tumorali
- nella **Working Formulation** deriva dai **dati prognostici** rilevati : "alto grado" definisce un tumore aggressivo, potenzialmente curabile attraverso la chemioterapia, mentre il concetto di "basso grado"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

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

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



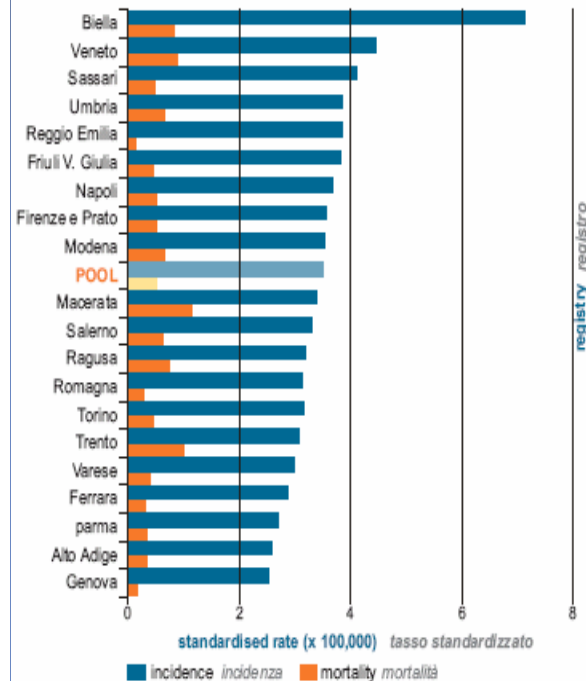
LNH



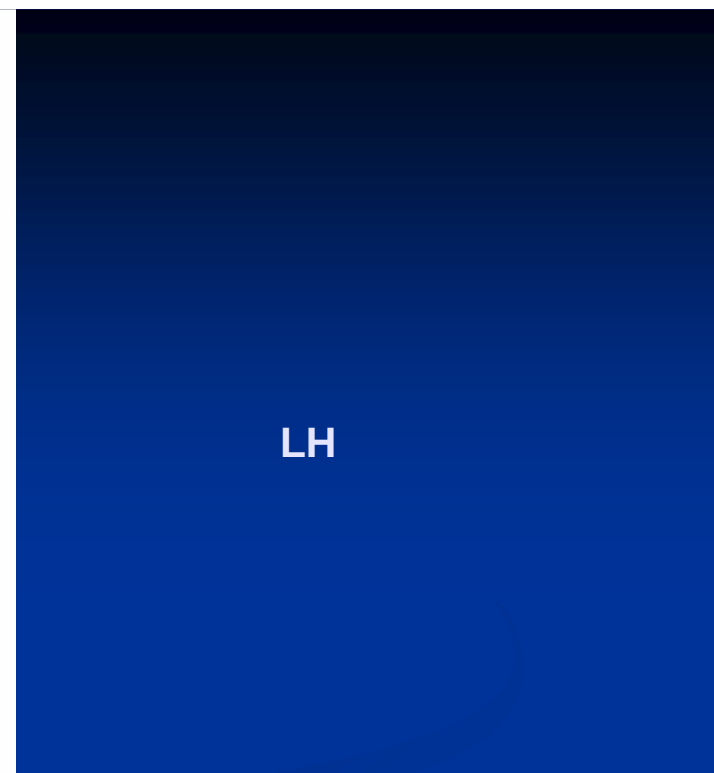
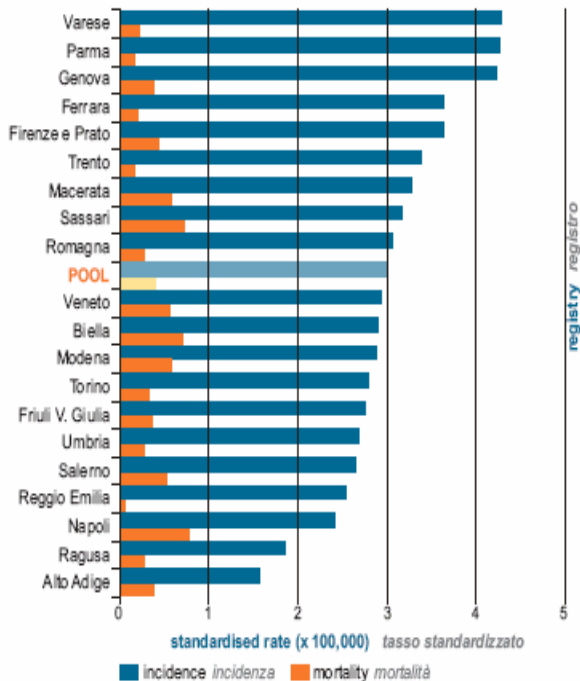
LL

DIFFERENZE DI SOPRAVVIVENZA Sono differenze cliniche o di classificazione?

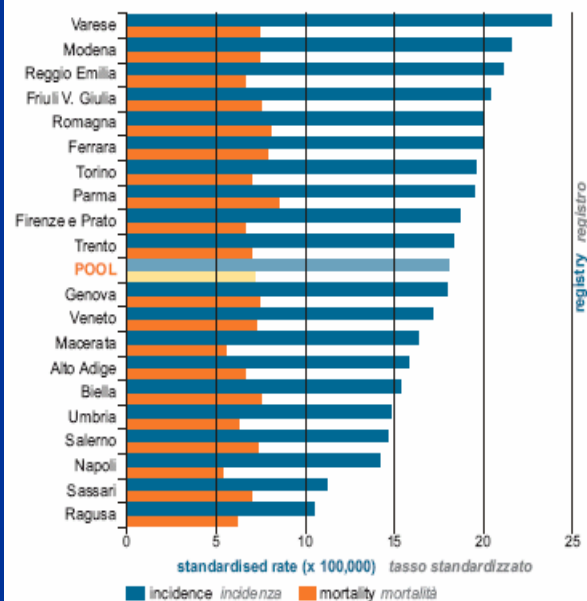
♂ Maschi Males



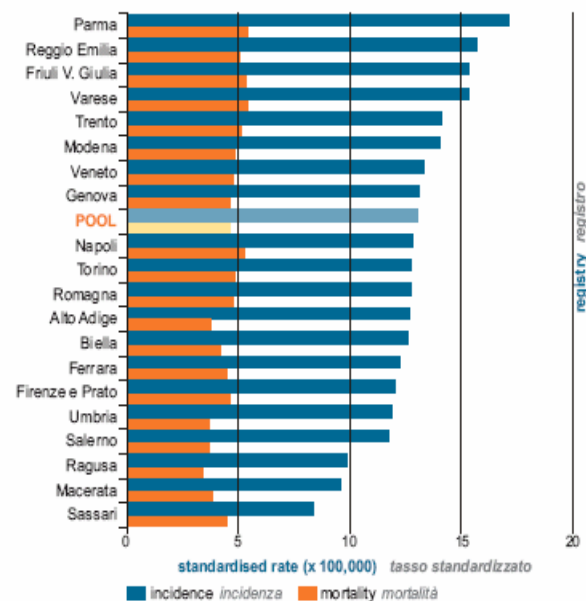
♀ Femmine Females



♂ Maschi Males



♀ Femmine Females



LNH

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

		15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL	
		obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel
♂ MEN (n)		(636)		(146)		(128)		(111)		(78)		(1 097)	
1 year		98	98	92	93	89	90	79	81	60	65	91	92
3 years		93	93	84	85	81	83	65	71	36	46	83	86
5 years		91	91	77	79	71	75	53	62	22	34	78	82
95% CI		(88-93)	(89-93)	(70-84)	(71-86)	(63-79)	(66-83)	(43-62)	(51-73)	(12-31)	(19-49)	(75-80)	(80-85)
♀ WOMEN (n)		(636)		(96)		(91)		(112)		(100)		(1 035)	
1 year		99	99	99	99	91	92	84	85	54	58	93	93
3 years		96	96	96	96	80	81	64	67	27	33	84	87
5 years		93	93	94	94	74	75	58	63	20	29	81	84
95% CI		(91-95)	(91-95)	(89-99)	(90-99)	(65-83)	(66-85)	(49-67)	(53-73)	(12-28)	(18-41)	(78-83)	(82-87)
ALL (n)		(1 271)		(241)		(219)		(223)		(178)		(2 132)	
1 year		99	99	95	95	90	96	82	83	57	61	92	93
3 years		94	94	89	90	80	82	65	69	31	39	84	86
5 years		92	92	84	85	72	75	55	62	21	32	79	83
95% CI		(90-93)	(91-94)	(79-88)	(80-90)	(66-78)	(69-82)	(49-62)	(55-70)	(15-27)	(22-41)	(77-81)	(81-85)

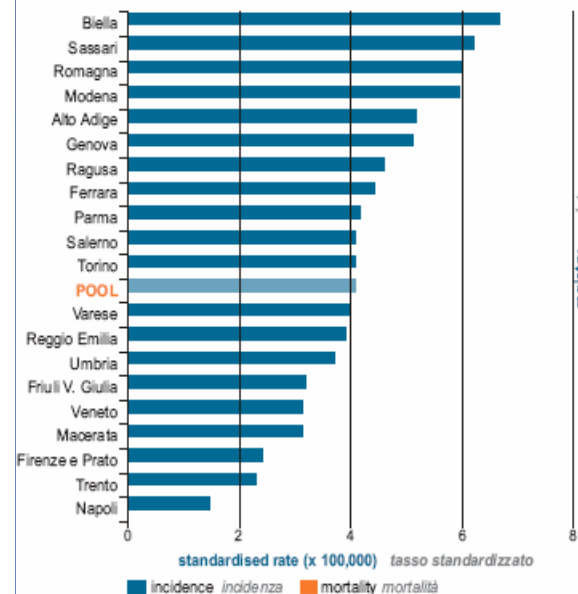
HODGKIN

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

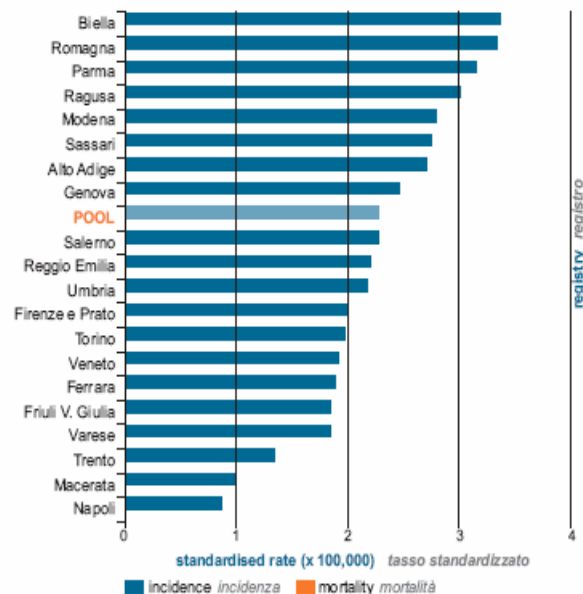
		15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL	
		obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel
♂ MEN (n)		(1 148)		(926)		(1 499)		(1 943)		(1 594)		(7 110)	
1 year		80	80	86	86	81	82	72	75	56	61	73	76
3 years		70	71	74	75	67	69	55	61	34	45	58	64
5 years		68	69	68	70	60	63	45	53	23	39	50	59
95% CI		(65-71)	(66-71)	(65-71)	(67-73)	(57-62)	(61-66)	(43-47)	(51-56)	(21-25)	(35-42)	(49-51)	(57-60)
♀ WOMEN (n)		(737)		(660)		(1 325)		(1 936)		(2 150)		(6 810)	
1 year		87	87	91	91	85	86	78	79	55	59	74	76
3 years		80	80	83	84	74	75	61	64	37	46	60	65
5 years		78	78	79	79	67	69	52	57	27	39	52	60
95% CI		(75-80)	(75-81)	(75-82)	(76-83)	(64-69)	(66-71)	(50-54)	(54-59)	(25-29)	(36-42)	(51-53)	(59-61)
ALL (n)		(1 885)		(1 586)		(2 824)		(3 881)		(3 744)		(13 920)	
1 year		82	82	88	88	83	77	75	77	56	60	74	76
3 years		74	74	78	79	70	72	58	62	36	45	59	64
5 years		72	72	73	74	63	66	49	55	25	39	51	59
95% CI		(70-74)	(70-74)	(70-75)	(72-76)	(61-65)	(64-68)	(47-50)	(53-57)	(24-27)	(37-41)	(50-52)	(58-60)

LNH

♂ Maschi Males



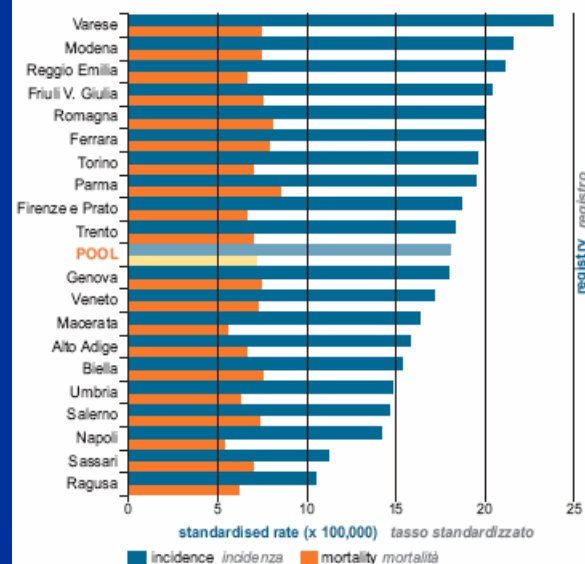
♀ Femmine Females



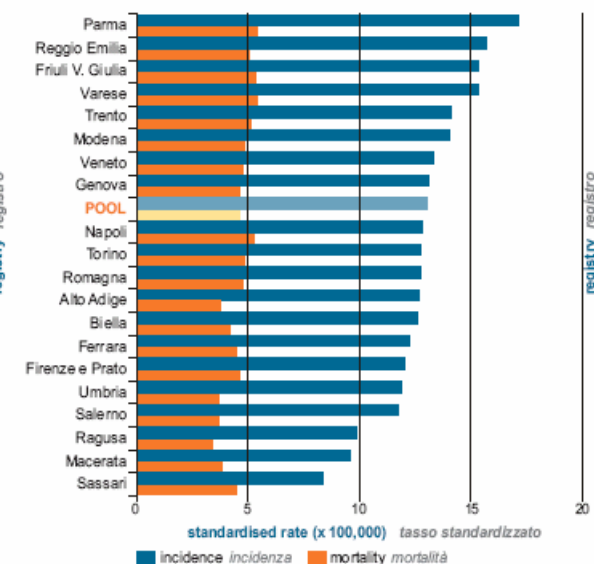
LLC

LNH

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females



Caratteristiche cliniche generali dei linfomi non Hodgkin per categoria di malignità

Linfomi indolenti o a basso grado di malignità/aggressività.

Decorso lento, con pochi sintomi

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

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

Il disturbo principale può essere rappresentato dai linfonodi ingrossati.

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

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

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

Linfomi ad alto grado di malignità/aggressività.

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

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

Linfomi a malignità intermedia.

Hanno un andamento intermedio rispetto ai due gruppi precedenti.

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

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

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

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

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

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

Linfomi aggressivi

Linfomi dei linfociti B: Linfomi a grandi cellule B

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

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

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

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

PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

DIAGNOSI DI SEDE : NODALE VS. EXTRANODALE

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

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

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

CRITERI

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

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

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

• **In presenza di diagnosi istologiche implicitamente richiamanti l'extranodalità** (linfomi cutanei, splenici, MALT, BALT, etc.) anche se c'è una biopsia linfonodale deve essere valutata attentamente tutta la situazione clinica prima di concludere per Linfoma non extranodale

PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

DIAGNOSI DI SEDE : NODALE VS. EXTRANODALE

EVENTI A DISTANZA DI TEMPO:

VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE:

RIPRESA DI MALATTIA VS. NUOVO EVENTO

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

Le differenze tra

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

non sono rilevanti, a parità di linee cellulari

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

Sono rilevanti le differenze:

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

PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

DIAGNOSI DI SEDE : NODALE VS. EXTRANODALE

EVENTI A DISTANZA DI TEMPO:

VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE:

**RIPRESA DI MALATTIA
VS. NUOVO EVENTO**

UTILIZZO DELLE BIOPSIE MIDOLLARI POSITIVE

**: LEUCEMIA AB INIZIO
LEUCEMIZZAZIONE DI LINFOMA
ESTENSIONE DI LINFOMA**

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

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

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

PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

DIAGNOSI DI SEDE : NODALE VS. EXTRANODALE

EVENTI A DISTANZA DI TEMPO:

VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE:

**RIPRESA DI MALATTIA
VS. NUOVO EVENTO**

UTILIZZO DELLE BIOPSIE MIDOLLARI POSITIVE

**: LEUCEMIA AB INIZIO
LEUCEMIZZAZIONE DI LINFOMA
ESTENSIONE DI LINFOMA**

SIGNIFICATO CLINICO DELLE DIVERSE CELLULARITA'

LINFOMI T (10-15%)

- ◆ Adolescenti e giovani adulti
- ◆ Frequente interessamento mediastinico e cutaneo
- ◆ Precoce disseminazione
- ◆ Recidiva con quadro leucemico

LINFOMI B (85-90%)

- ❖ Età avanzata (> 40 anni)
- ❖ Assenza di compromissione mediastinica
- ❖ Progressione delle lesioni + o - lenta
- ❖ Recidive nella sede di esordio

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

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

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

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

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

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

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

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

Carcinomi

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

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

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

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

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

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 linfatica linfomi	sindrome mielodisplastica	2 registrazioni se la sindrome mielodisplastica non è considerata secondaria alla malattia di base	tumori multipli
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 Waldenstrom	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
leucemia linfatica cronica	leucemia linfoblastica acuta	1 registrazione, la leucemia acuta è in tal caso una dedifferenziazione della LLC	non tumore multiplo

COME REGISTRARE

La raccolta dei dati dovrebbe comprendere:

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

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

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

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

INNOVAZIONI SIGNIFICATIVE NELL'ICD-O 3.A EDIZIONE

LINFOMI

Nella 2.a ed. la ripartizione era

M-959 NAS o DIFFUSO

M-965-966 MALATTIA DI HODGKIN

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

**M-969 FOLLICOLARE O
NODULARE**

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

M-971 ALTRI LNH SPECIFICI

(prevalente criterio morfologico)

Nella 3.a ed. la ripartizione

M-959 NAS o DIFFUSO

M-965-966 LINFOMA DI HODGKIN

M-967-969 LNH A CELLULE B MATURE

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

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

(il criterio morfologico non è dirimente)

INNOVAZIONI SIGNIFICATIVE NELL'ICD-O 3.A EDIZIONE

LINFOMI - segue

Inoltre vi sono raccordi tra categorie di linfoma

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

Linfoma follicolare (M-9690/3)

con tumori immunoproliferativi

Linfoma maligno linfoplasmocitico
(M-9761/3)

Macroglobulinemia di
Waldenstrom (M-9675/3)

con leucemie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CODIFICAZIONE - GRADING

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

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

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

Immunofenotipo di linfomi e leucemie

Codice

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

CODIFICA E CONTROLLO

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

CODIFICARE DIRETTAMENTE LE MORFOLOGIE IN ICD-O-3

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

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

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

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

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

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

I casi esclusi dal programma NON VANNO ELIMINATI DAL DATABASE

REPORTISTICA E ANALISI

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

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

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

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

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

Altri cambiamenti intercorsi tra 2.a e 3.a edizione ICD-O nelle emolinfopatie

In ICD-O 2.a edizione erano considerati sede unica i codici ICD-10:

C82-C85, C91 e C95 Forme varie di LNH e leucemia linfatica e non specificata (**criterio topografico**)

In ICD-O 3.a edizione:

* E' stato creato un gruppo **Leucemie** che non comprende

Malattie mieloproliferative e linfoproliferative (M-997) classificate tra i Tipi non specificati

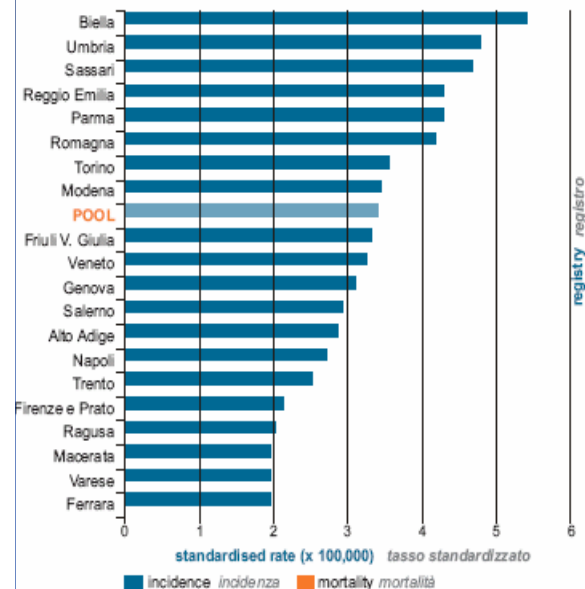
* Sono stati separati dai Linfomi ed inseriti in Altri gruppi specificati i codici

- **M-973 Tumori plasmacellulari**
- **M-974 Tumori mastocitici**

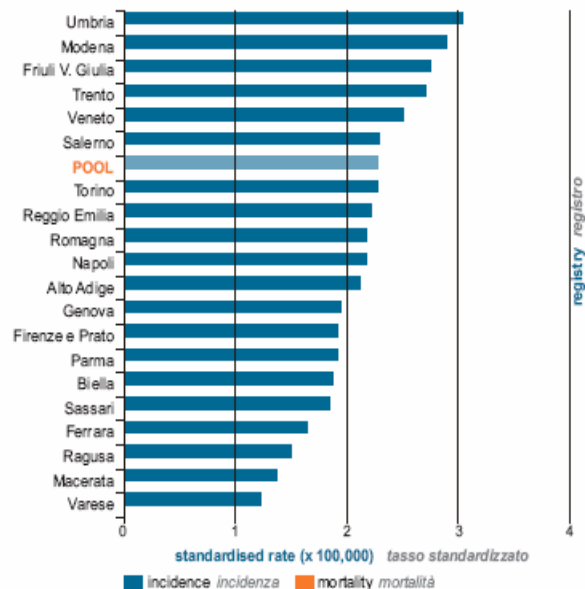
insieme alle **Malattie Immunoproliferative M-976** (non definite nella precedente edizione italiana)

(**criterio morfologico**)

♂ Maschi Males



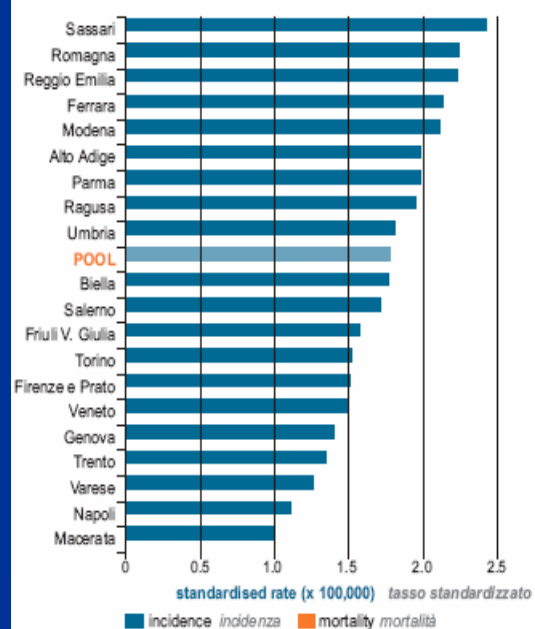
♀ Femmine Females



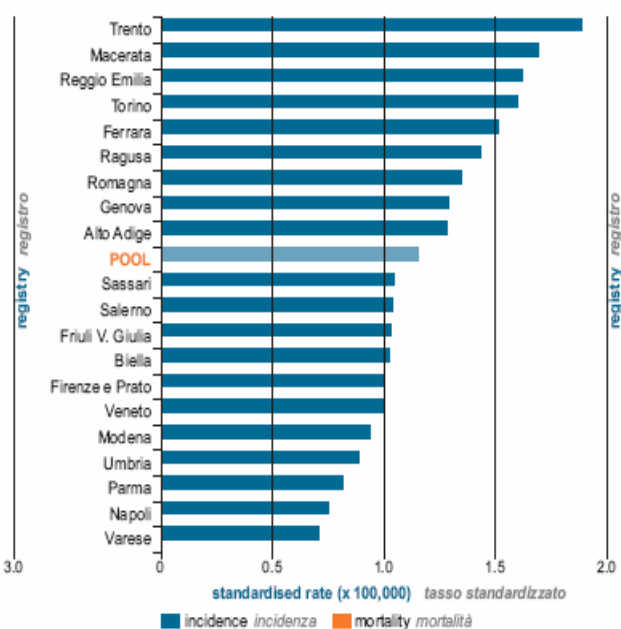
LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE

LEUCEMIE MIELOIDI CRONICHE

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females

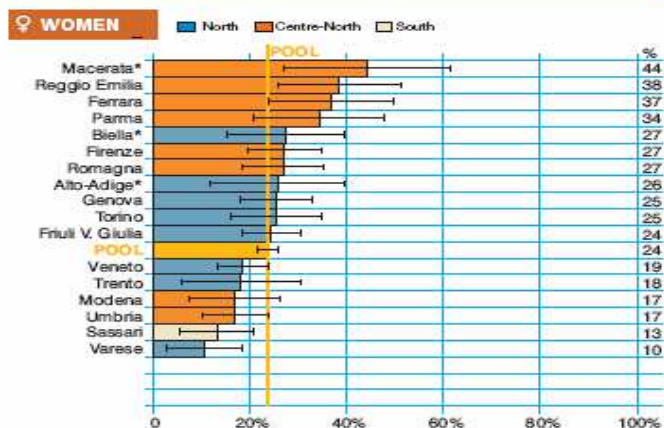
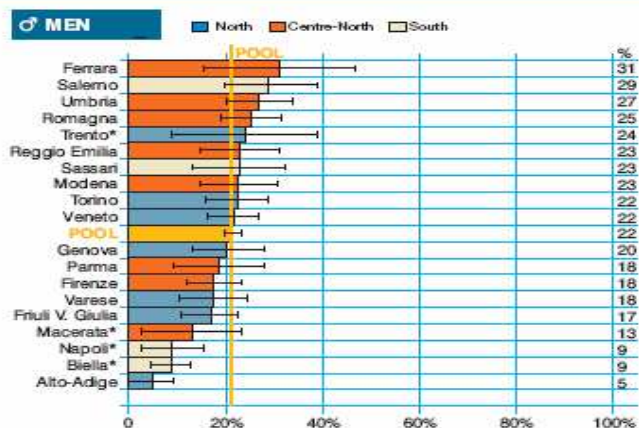


LEUCEMIE MIELOIDI

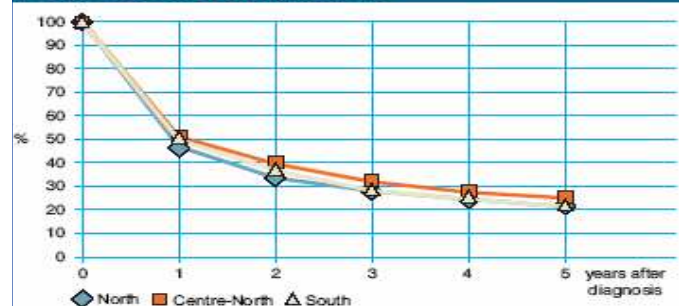
Observed and relative survival (%) by sex and age. Data from the Pool of Italian Cancer Registries follow-up 31.12.2003

		15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL	
		obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel	obs	rel
♂ MEN (n)		(320)		(106)		(369)		(617)		(681)		(2192)	
1 year		81	81	69	70	56	57	43	45	24	27	48	50
3 years		62	62	49	49	35	36	21	23	8	11	28	32
5 years		57	58	43	44	26	28	13	15	3	5	22	26
95% CI		(52-62)	(52-63)	(36-50)	(37-51)	(22-31)	(23-33)	(10-16)	(12-18)	(2-5)	(3-8)	(20-23)	(24-29)
♀ WOMEN (n)		(234)		(163)		(255)		(452)		(739)		(1843)	
1 year		80	80	76	76	64	64	43	44	28	30	48	49
3 years		62	62	52	52	39	40	24	25	11	13	28	31
5 years		58	58	45	46	29	30	16	18	5	8	21	26
95% CI		(52-64)	(52-64)	(37-53)	(38-53)	(24-35)	(24-36)	(13-19)	(14-21)	(4-7)	(5-10)	(19-23)	(23-28)
ALL (n)		(563)		(359)		(624)		(1069)		(1420)		(4035)	
1 year		80	80	72	73	59	69	43	44	26	29	48	49
3 years		62	62	50	51	36	37	22	24	10	13	28	31
5 years		58	58	44	45	28	29	14	16	4	7	22	26
95% CI		(53-62)	(54-62)	(39-49)	(40-50)	(24-31)	(25-33)	(12-16)	(14-19)	(3-5)	(5-8)	(20-23)	(24-28)

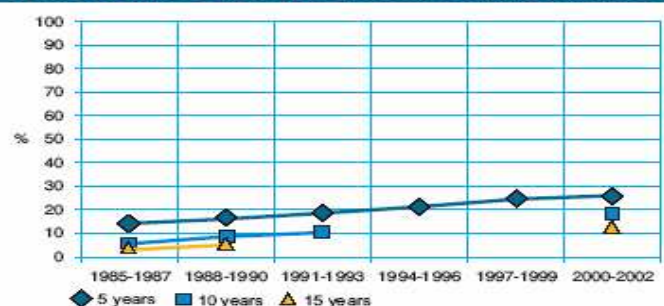
Five-year age-standardised relative survival



Relative survival by Italian Areas



Trend of relative survival Pool of some Italian Registries



LEUCEMIE MIELOIDI, MIELODISPLASIE E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

I problemi emergenti sono schematizzabili in 2 componenti principali:

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

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

- Come per i linfomi c'è molta attenzione mediatica per le relazioni con specifici **fattori di esposizione** (uranio impoverito, inquinamento da traffico /benzene, esposizioni professionali, etc.)

* In ambito medico è da considerare il problema delle **forme secondarie a trattamento farmacologico**, spesso in ambito oncologico

MIELODISPLASIE E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

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

La loro clinica è determinata dallo stato carenziale

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

La clinica è condizionata anche dagli effetti di iperviscosità ematica.

I problemi più rilevanti sono determinati da:

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

MIELODISPLASIE (MDS)

CLASSIFICAZIONE FAB

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

DIFFERENZE TRA FAB e WHO

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

SPOSTATA NEL GRUPPO DELLE ALTRE LEUCEMIE,
PRIMA ERA TRA LE MIELOIDI

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

CLASSIFICAZIONE WHO DELLE MDS

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

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MDS

[illegible]

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MPS

Differenziazione fra LMC, varie sindromi mieloproliferative e reazione leucemoide

<i>Caratteri</i>	<i>LMC</i>	<i>Policitemia Vera</i>	<i>Mielofibrosi Idiopatica</i>	<i>Trombocit. Essenziale</i>	<i>Reaz. leucemoide</i>
Leucocitosi	+++	+	+	+	+
Splenomegalia	++	+	+++	+	-
Eosinofili nel sangue perif.	++	+	+	+	-
Basofili nel sangue perif.	++	+	+	+	-
Piastrinosi	++	+	+	+++	-
Fibrosi midollare	++	+	+++	+	-
Fosfatasialcalina leucocit.	rid./assente	normale	aum./norm.	aum./norm.	normale
Cromosoma Ph ¹	+	-	-	-	-

DIAGNOSI di CMML

- Persistente monocitosi $> 1 \times 10^9 /L$
- No cromosoma Ph_1 o BCR/ABL
- Meno di 20% blasti nel midollo o periferico
- Displasia in una o più linee mieloidi
- In assenza di displasia
 - anomalie citogenetiche clonali nel midollo
 - persistenza della monocitosi per oltre 3 mesi con esclusione delle monocitosi secondarie

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

LEUCEMIE MIELOIDI E REGISTRAZIONE

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

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

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

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

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

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

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

LEUCEMIE MIELOIDI E REGISTRAZIONE

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

la Leucemia non sarebbe inclusa in incidenza

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

REGISTRAZIONE ESTENSIVA, da cui estrapolare i DATI DI INCIDENZA

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

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

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

Tabella 4. Registrazioni multiple nei tumori del sistema emolinfopoietico

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
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
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

ASPETTI DI CODIFICAZIONE CON ICD-O-3

LEUCEMIE

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

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

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

Altri aspetti importanti sono la

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

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

ASPETTI DI CODIFICAZIONE CON ICD-O-3

LEUCEMIE - segue

Variazioni minori:

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

ASPETTI DI CODIFICAZIONE CON ICD-O-3

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

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

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

DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI CRONICI

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

Rimangono /1, in quanto diversamente inquadrati, solo

Disordine Linfoproliferativo NAS (M-9970/1)

Malattia Mieloproliferativa NAS (M-9975/1)

CODIFICA E CONTROLLO

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

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

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

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

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

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

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

I casi esclusi dal programma NON VANNO ELIMINATI DAL DATABASE

MGUS, plasmocitomi, mielomi e Waldenstrom

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

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

Ciò può dipendere

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

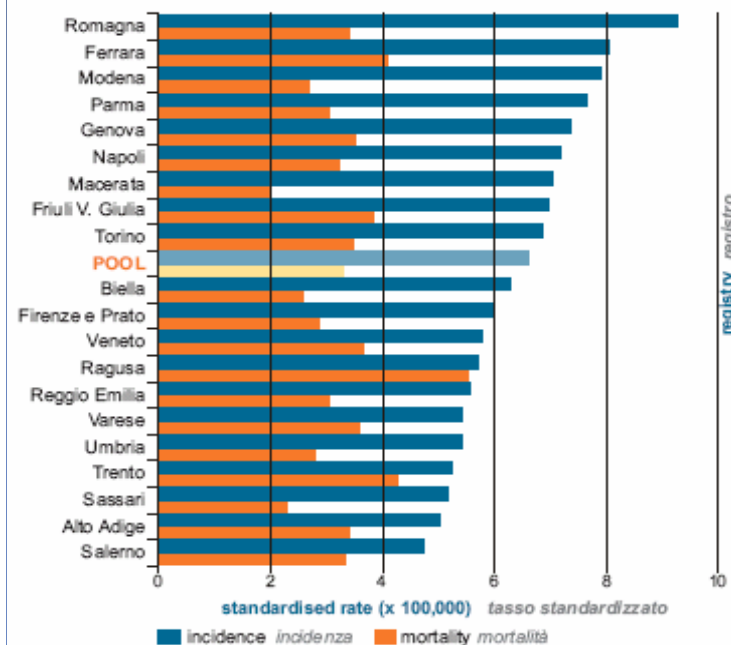
• I problemi di diagnosi in presenza di IgM elevata.

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

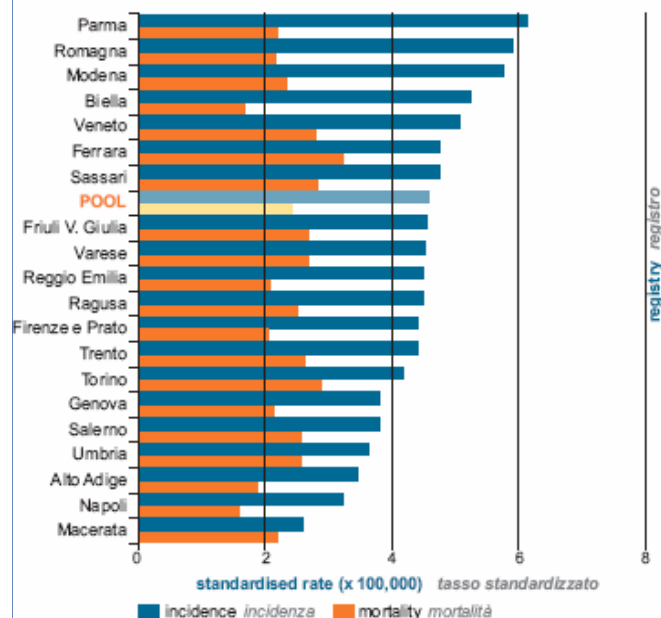
*** il riscontro di amiloidosi ed il suo rapporto con le neoplasie plasmacellulari**

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

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females

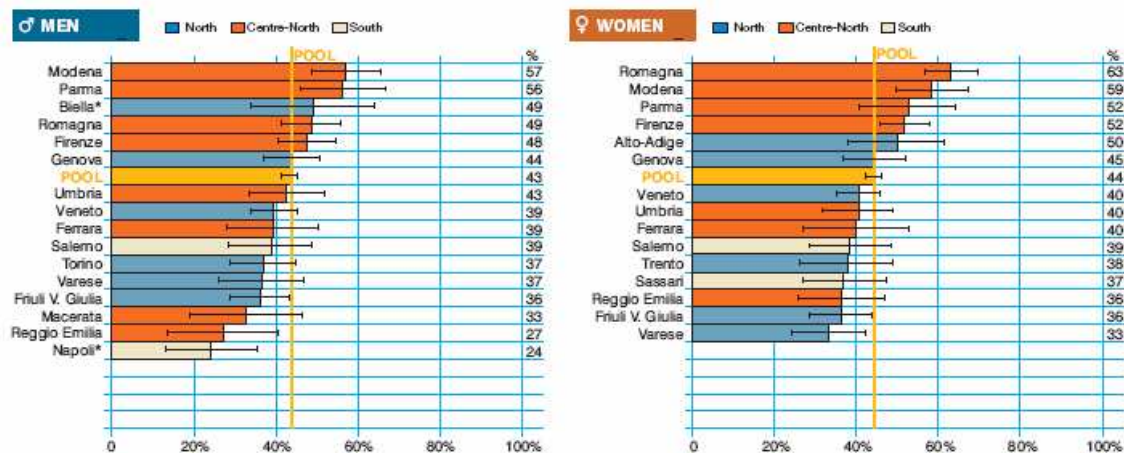


MIELOMA

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

	15-44	45-54	55-64	65-74	75+	ALL
♂ MEN (n)	(95)	(236)	(602)	(1 007)	(962)	(2 902)
1 year	94	89	81	77	60	74
3 years	77	72	59	50	32	48
5 years	68	63	45	34	18	34
95% CI	(59-77)	(56-69)	(41-49)	(31-37)	(15-20)	(33-36)
♀ WOMEN (n)	(63)	(196)	(447)	(915)	(1 216)	(2 837)
1 year	92	90	86	81	61	74
3 years	75	79	65	56	33	50
5 years	71	66	49	38	27	34
95% CI	(60-82)	(59-72)	(44-53)	(35-41)	(16-20)	(32-36)
ALL (n)	(158)	(432)	(1 049)	(1 922)	(2 178)	(5 739)
1 year	93	90	83	79	61	74
3 years	76	75	61	53	33	49
5 years	69	64	47	36	18	34
95% CI	(62-77)	(59-68)	(44-50)	(34-38)	(17-20)	(33-35)

Five-year age-standardised relative survival



DIAGNOSI DI MIELOMA MULTIPLO - STORIA

Criteri maggiori:

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

Criteri minori:

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

Per la diagnosi di mieloma è necessario

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

LINEE GUIDA ENCR PER LA DIAGNOSI NON MICROSCOPICA

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

Criteri diagnostici (*International Myeloma Working Group 2003*)

•Mieloma sintomatico:

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

•Mieloma asintomatico:

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

•Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS):

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

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

Casi particolari:

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

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

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

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

Mieloma IGM

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

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

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

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

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

* Segni clinici presenti secondo la patologia di base

AMILOIDOSI E NEOPLASIE PLASMACELLULARI

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

Si mettono in evidenza in particolare

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

Amiloidosi secondaria in corso di Mieloma (generalmente associata a IRC e quindi in quadri clinici a peggior prognosi)

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

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

ANCHE NEL CASO DELLE MALATTIE IMMUNOPROLIFERATIVE SONO NECESSARIE

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 4. Registrazioni multiple nei tumori del sistema emolinfopoietico

mieloma multiplo	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
MGUS	❖ mieloma	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
	❖ macroglobulinemia di Waldenstrom		
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 Waldenstrom	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

IL FUTURO E' GIA' QUI

**NEL 2008 LA IARC HA PUBBLICATO IL BLUE BOOK DELLE
NEOPLASIE EMOLINFOPOIETICHE**

**WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW**

**L'ESERCIZIO PER LA PROSSIMA VOLTA E' SCOPRIRE I CAMBIAMENTI
INTERVENUTI E VALUTARNE LA RILEVANZA**