

Tarquinia, 26 novembre 2010

CORSO DI BASE AIRTUM

I TUMORI EMOLINFOPOIETICI – GENERALITA'

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



RISCHIO CUMULATIVO

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

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

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

Maturazione

Localizzazione dei linfociti B e T

IL-1 IL-4
 IL-3 IL-6
 GM-CSF
 G-CSF
 SCF
 IL-9 IL-11

CELLULA STAMINALE PLURIPOTENTE

CELLULA STAMINALE
 MULTIPOTENTE LINFOIDE

CELLULE STAMINALI

CELLULA STAMINALE MULTIPOTENTE
 MIELOIDE CFU-GEMM

PROGENITORI COMMITTED

BFU – E

IL-3
 GM-CSF
 EPO
 SCF
 IL-9

BFU – MK

IL-3
 GM-CSF
 IL-6
 SCF
 IL-11

BFU – GM

IL-3
 GM-CSF
 G-CSF

CFU – Eo

CFU – B

CFU – E

CFU – MK

CFU – GM

IL-3
 GM-CSF

IL-3
 GM-CSF
 G-CSF

IL-3
 GM-CSF
 IL-5

IL-3
 IL-4

PRECURSORI

IL-3
 GM-CSF
 EPO

TPO
 EPO
 SCF

ERITROBLASTI

MEGACARIOCITI

CFU – M

CFU – G

GM-CSF
 M-CSF

IL-3
 GM-CSF
 G-CSF

ERITROCITI

PIASTRINE

MONOCITO

GRANULOCITO
 NEUTROFILO

GRANULOCITO
 EOSINOFILO

GRANULOCITO
 BASOFILO

MACROFAGO

**INTERLEUCHINE E FATTORI STIMOLANTI LE COLONIE
 INDUCONO LA DIFFERENZIAZIONE E LA PROLIFERAZIONE.
 ALTRI FATTORI MANTENGONO LA CELLULA STAMINALE IN
 STATO QUIESCENTE (NICCHIA) – Angiopoietina1 da
 osteoblasti, p21, p27, Gfi-1**

BFU – Burst Forming Unit
 CFU – Colony Forming Unit

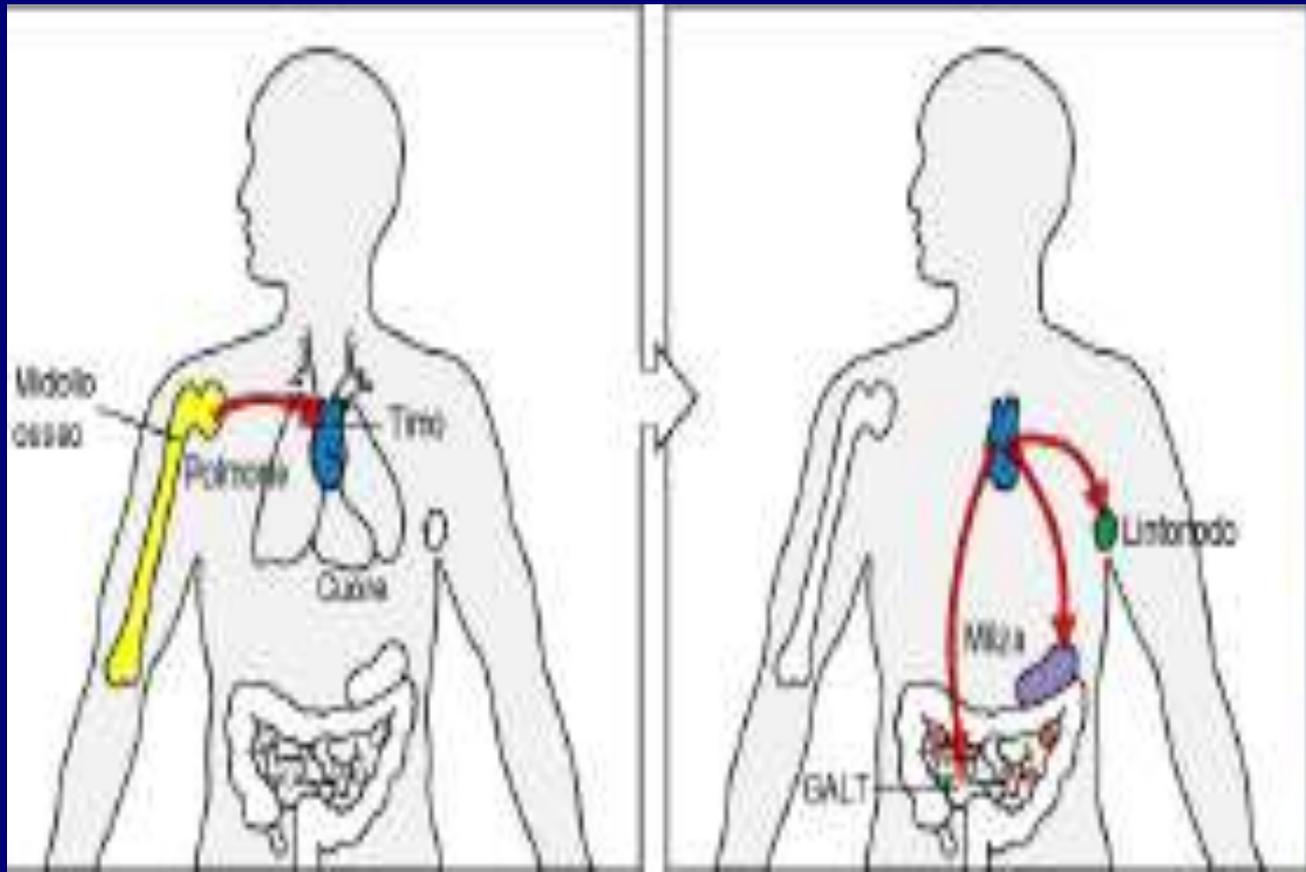
SISTEMA IMMUNITARIO

ORGANI PRIMARI : MIDOLLO E TIMO

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

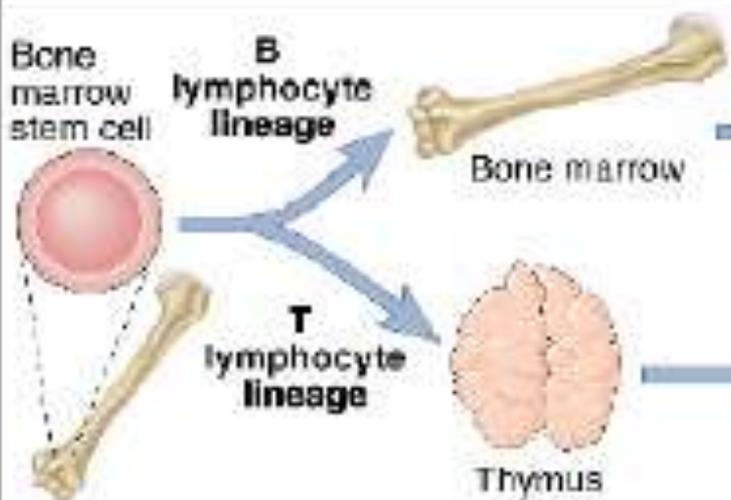
ORGANI SECONDARI: LINFONODI, MILZA, ANELLO DEL WALDEYER, PLACCHE DEL PEYER, TESSUTO LINFOIDE CUTE- BRONCO- E MUCOSA-ASSOCIATO

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

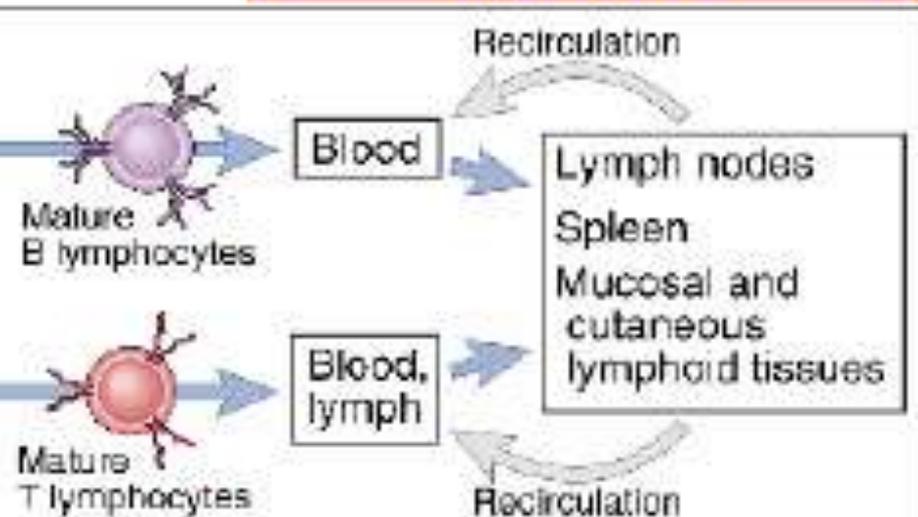


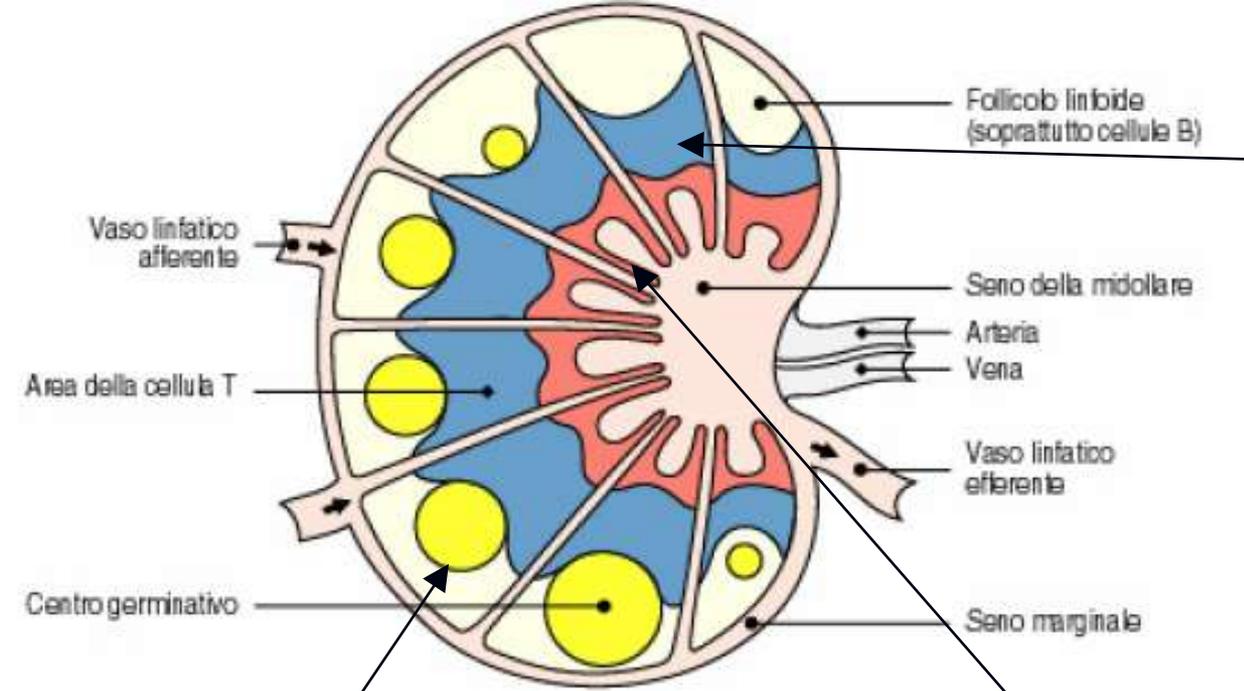
ITER DI MATURAZIONE DEI LINFOCITI

Organi linfoidi primari o generativi



Organi linfoidi secondari o periferici





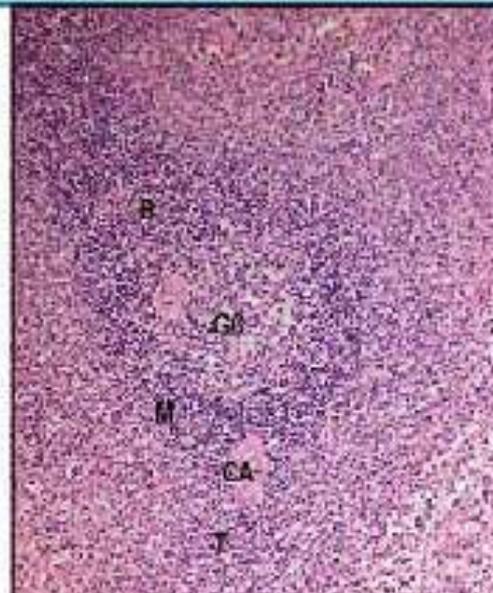
Nelle **ZONE PARACORTICALI** Avviene la prevalente produzione di **LINFOCITI T**

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

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

LINFONODO

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



Architetture simili sono presenti

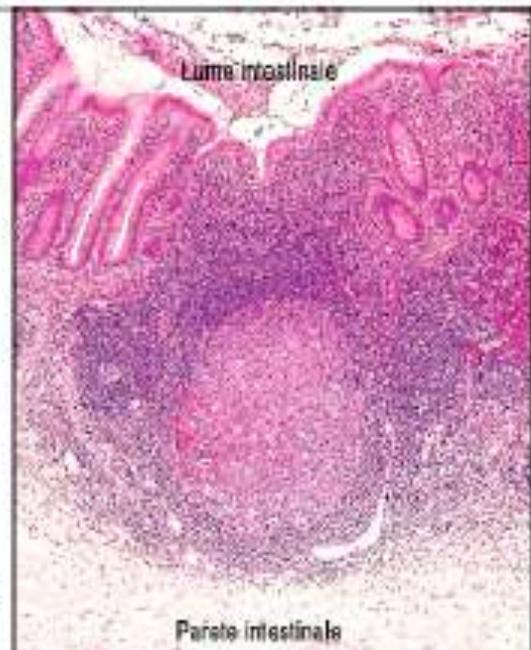
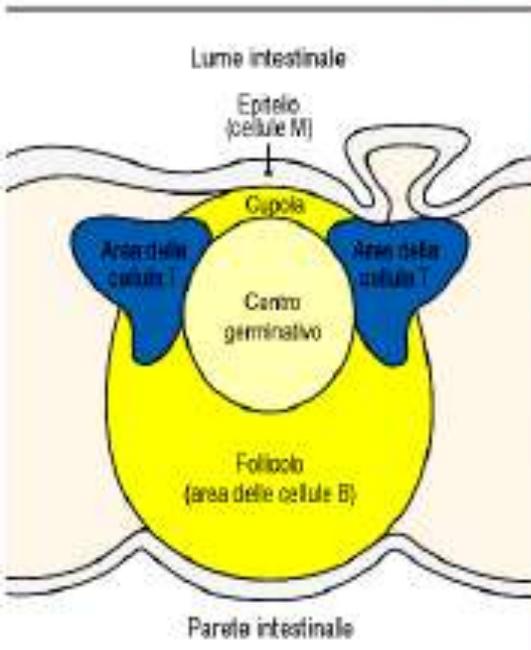
- nella **MILZA** (polpa bianca), in cui l'antigene proviene dal sangue. Nella polpa rossa avviene l'azione di emocateresi
- nelle **PLACCHE DI PEYER**, cui l'antigene arriva dal lume intestinale passando tra le cellule M
- nel **TESSUTO LINFOIDE ASSOCIATO A**

BRONCHI (BALT)
MUCOSE (MALT)

nella corticale ci sono linfociti T,
nella midollare linfociti B

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

Lume intestinale-placche del Peyer



CLASSIFICAZIONE STORICA DEI LINFOMI

- critéri puramente morfologici

Rappaport (1966) - distingue i linfomi maligni in **linfocitico** ed **istiocitico**, suddivisi in due sottogruppi a seconda del grado di differenziazione. Un terzo gruppo è dei linfomi **indifferenziati**, che deriverebbero dalle cellule staminali.

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

Working Formulation (1982) “formulazione di equivalenti” derivanti dal confronto dei sei sistemi di classificazione più noti (Dorfman, British National Lymphoma Investigation Classification, Kiel, Lukes e Collins, WHO, Rappaport).

Vi sono dieci tipi istologici principali. Per ognuno sono definiti tre gruppi in base alla prognosi + un gruppo definito miscelaneo.

Grado di differenziazione dato dalla prognosi

- stato di differenziazione linfocitaria

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

Lukes e Collins.

IL PROGRESSO DELLE CONOSCENZE

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

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

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

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

REAL classification (1994)

Termini simili a quelli della Kiel, ma con definizioni basate sulla

combinazione di caratteri morfologici, immunofenotipici, derivanti da anomalie genetiche e riferiti al comportamento clinico.

I linfomi non-Hodgkin vengono distinti

- **in base al tipo cellulare B , T e NK;**
- **in base all'origine da precursori linfoidei o da cellule linfatiche periferiche.**

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

Classificazione WHO (2001)

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

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

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

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

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

LINFOMI

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

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

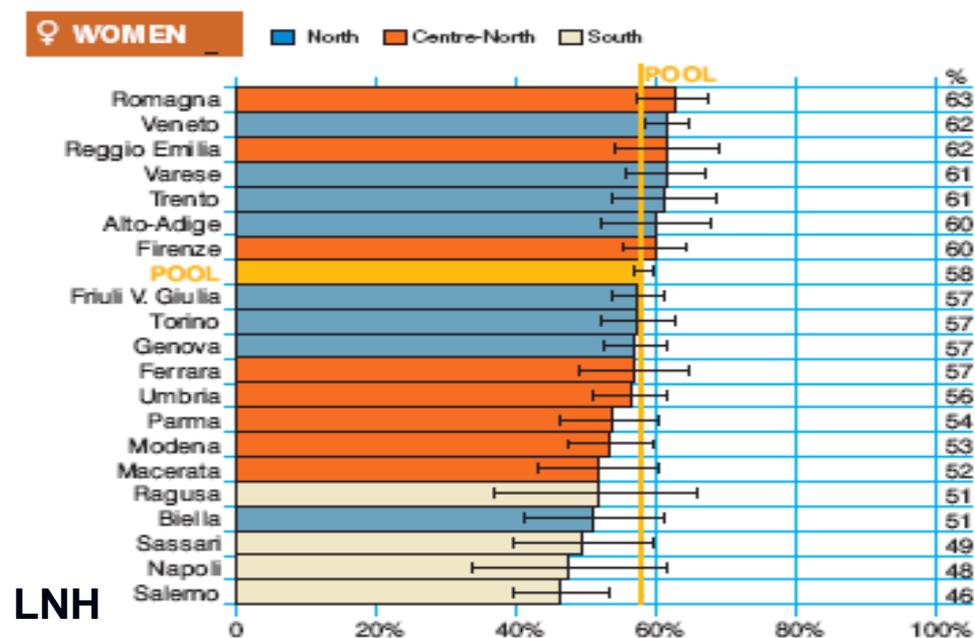
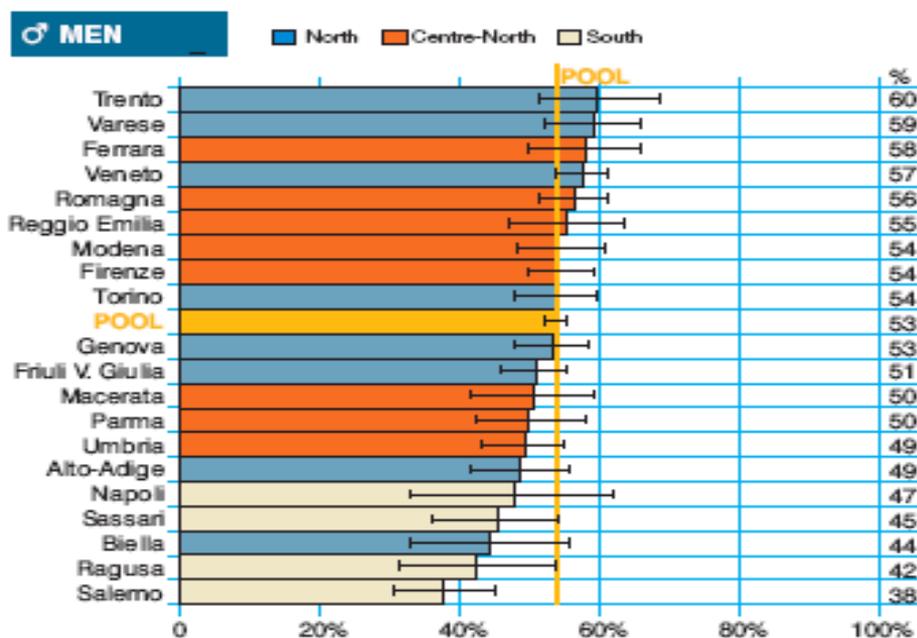
M-965-966 LINFOMA DI HODGKIN

M-967-969 LNH A CELLULE B MATURE

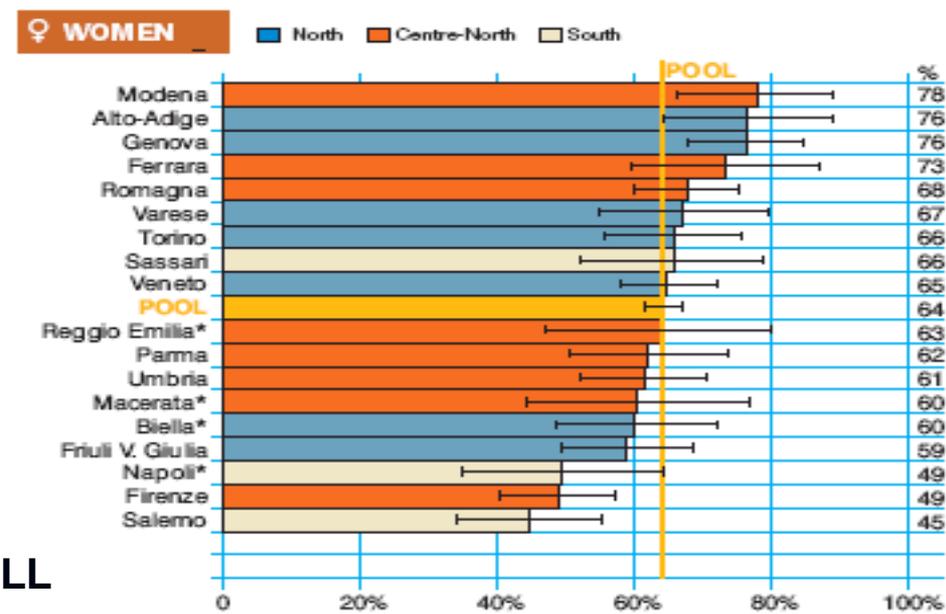
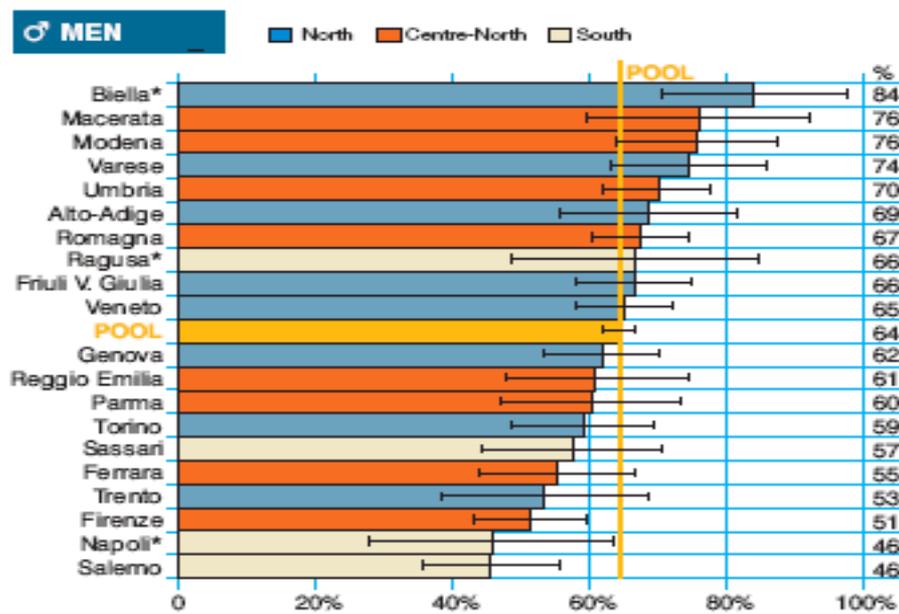
**M-970-971 LNH A CELLULE T E NK
MATURE**

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

(il criterio morfologico non è dirimente)



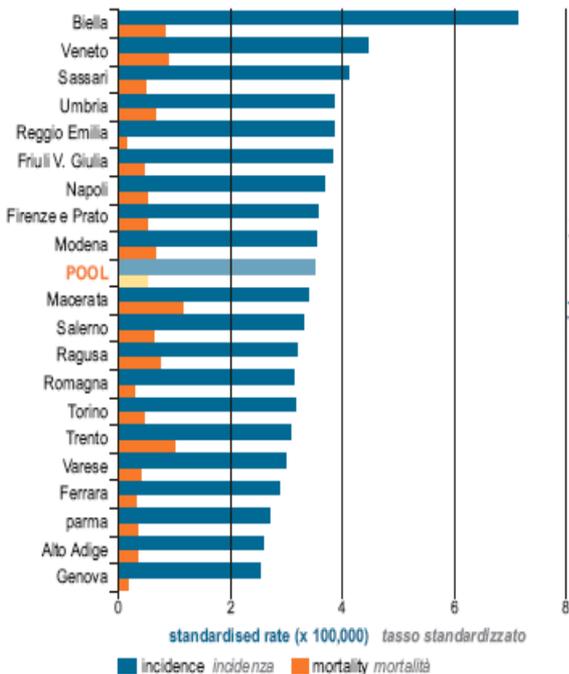
LNH



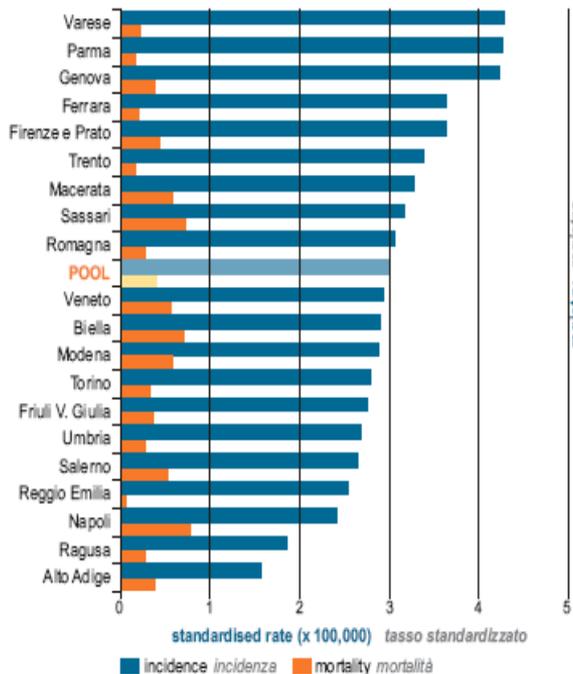
LL

DIFFERENZE DI SOPRAVVIVENZA Sono differenze cliniche o di classificazione?

♂ Maschi Males



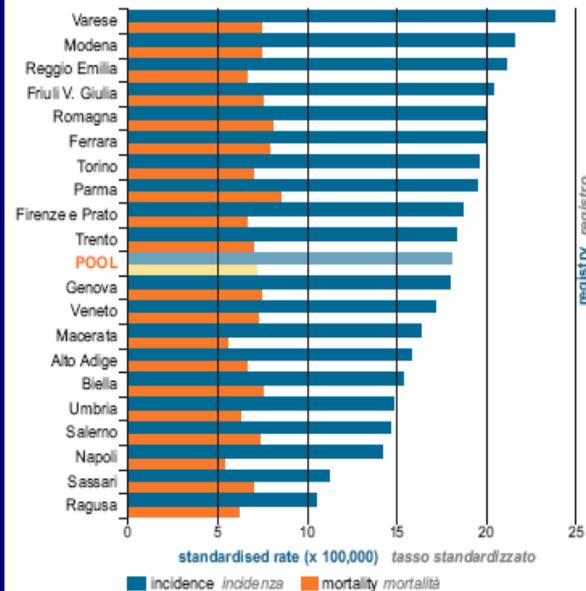
♀ Femmine Females



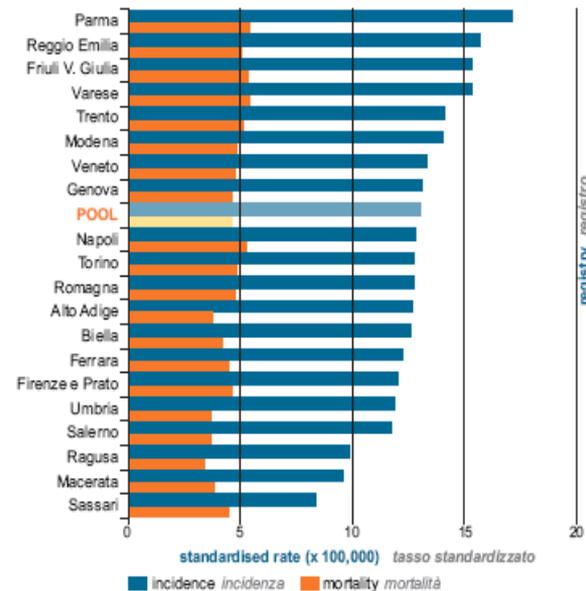
LH

LNH

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females



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)	(635)		(145)		(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)

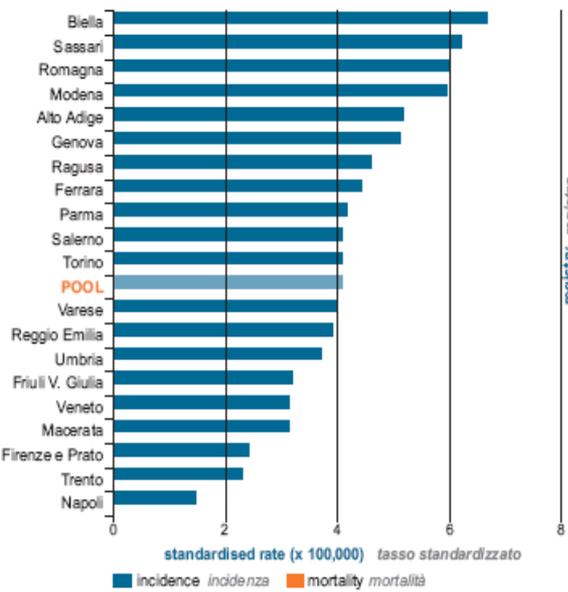
HODGKIN

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

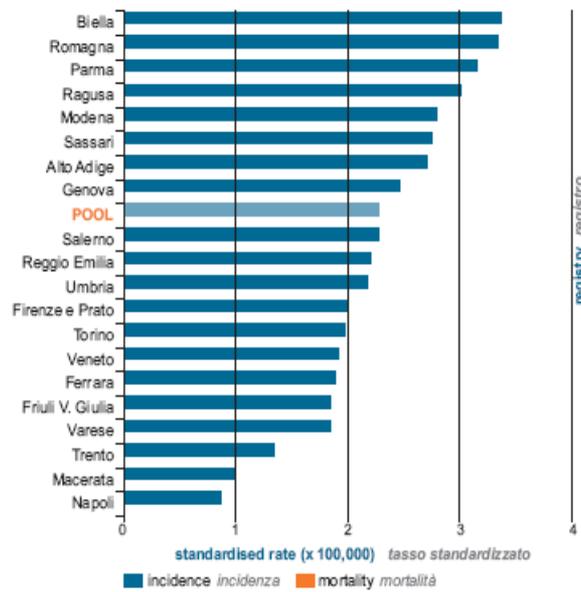
	15-44		45-54		55-64		65-74		75+		ALL	
	obs	rel	obs	rel								
♂ MEN (n)	(1 148)		(926)		(1 499)		(1 943)		(1 594)		(7 110)	
1 year	80	80	86	86	81	82	72	75	56	61	73	76
3 years	70	71	74	75	67	69	55	61	34	45	58	64
5 years	68	69	68	70	60	63	45	53	23	39	50	59
95% CI	(65-71)	(66-71)	(65-71)	(67-73)	(57-62)	(61-66)	(43-47)	(51-56)	(21-25)	(35-42)	(49-51)	(57-60)
♀ WOMEN (n)	(737)		(660)		(1 325)		(1 938)		(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



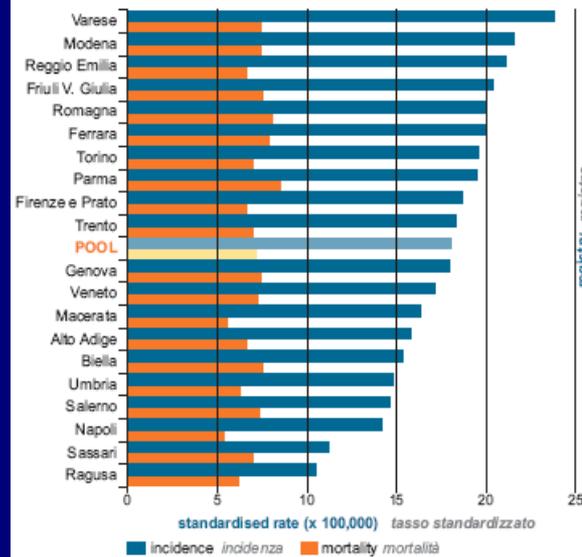
♀ Femmine Females



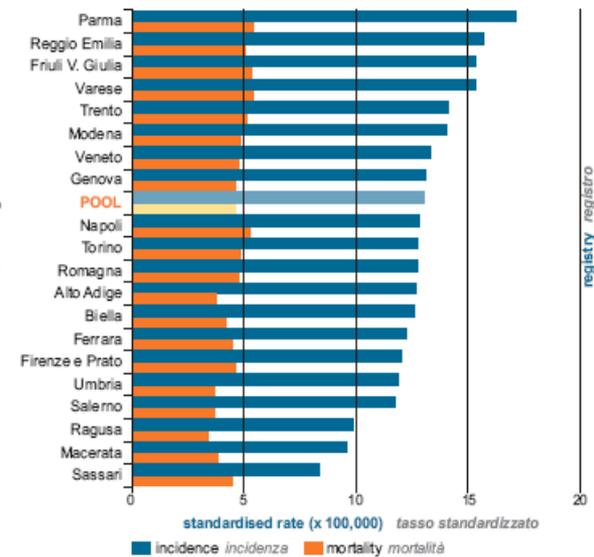
LLC

LNH

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females



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

EVENTI A DISTANZA DI TEMPO:

VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE:

**RIPRESA DI MALATTIA
VS. NUOVO EVENTO**

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

Le differenze tra

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

non sono rilevanti, a parità di linee cellulari

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

Sono rilevanti le differenze:

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

PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

UTILIZZO DELLE BIOPSIE MIDOLLARI POSITIVE : **LEUCEMIA AB INIZIO**
LEUCEMIZZAZIONE DI LINFOMA
ESTENSIONE DI LINFOMA

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

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

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

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

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)

7.	Linfomi	M-959--M-972*
8.	Leucemie	M-980--M-994, M-995, M-996, M-998
11.	Altri tipi specificati di tumore M-973--M-975, M-976
(12.)	Tipi non specificati di tumore	M-800**, M-997

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

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

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

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

INNOVAZIONI SIGNIFICATIVE NELL'ICD-O 3.A EDIZIONE

Inoltre vi sono raccordi tra categorie di linfoma

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CODIFICAZIONE - GRADING

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

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

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

Immunofenotipo di linfomi e leucemie

Codice

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

COME REGISTRARE

La raccolta dei dati dovrebbe comprendere:

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

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

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

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

Tabella 4. RegISTRAZIONI multiple nei tumori del sistema emolinfopoietico

Prima diagnosi	Seconda diagnosi	Raccomandazioni per la registrazione	Raccomandazione per l'incidenza come tumore multiplo
linfoma nodale	linfoma extranodale	2 registrazioni, tranne nel caso di localizzazione midollare di linfoma nodale	tumori multipli solo se le linee cellulari sono diverse (B vs T vs NK vs Null)
LNH a basso grado	LNH ad alto grado	2 registrazioni	tumori multipli solo se le linee cellulari sono diverse (B vs T vs NK vs Null)
LNH ad alto grado	fase leucemica acuta linfoblastica	1 registrazione; 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

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

Malattie mieloproliferative

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

Malattie mielodisplastiche / mieloproliferative

Leucemia MieloMonocitica Cronica
Leucemia mieloide cronica atipica
Leucemia mielomonocitica giovanile

Sindromi mielodisplastiche

Anemia Refrattaria
con sideroblasti ad anello
senza sideroblasti ad anello
Citopenia refrattaria (sindrome mielodisplastica)
con displasia multilineare
Anemia Refrattaria (sindrome mielodisplastica)
con Eccesso di Blasti
Sindrome 5q-
Sindrome Mielodisplastica non classificata

Leucemie Acute Mieloidi

LAM con traslocazioni citogenetiche ricorrenti:

LAM con t(8;21)(q22;q22), aml1(cbfa)/eto
LA Promielocitica [LAM con t(15;17)(q22;q21) e var, pml/rara]
LAM con eos. mid. [inv(16)(p13;q22) o t(16;16), cbfb/myh11]
LAM con anomalie 11q23 (mll)

LAM con displasia multilineare

con precedente sindrome mielodisplastica
senza precedente sindrome mielodisplastica

LAM e sindromi mielodisplastiche correlate a terapie

correlate ad agenti alchilanti
correlate a epipodofillotossine
altri tipi

LAM non altrimenti classificate

LAM scarsamente differenziata, M0
LAM senza maturazione, M1
LAM con maturazione, M2
LA promielocitica, M3
LA mielomonocitica, M4
LA monocitica, M5
LA eritroide, M6
LA megacariocitica, M7
LA basofila
Panmielosi acuta con mielofibrosi

Leucemie acute bifenotipiche

LEUCEMIE MIELOIDI, MIELODISPLASIE E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

ASPETTI RILEVANTI

- **L' inserimento in ICD-O-3 tra le neoplasie maligne di patologie precedentemente non maligne (p.e. mielodisplasie)**

- **Le evoluzioni verso di MDS e MMP verso forme leucemiche**

•RILEVAZIONE e
REGISTRAZIONE

Infatti le storie cliniche delle malattie mieloproliferative e delle mielodisplasie sono storie protratte nel tempo, in cui

- è difficile il riconoscimento del momento diagnostico (nelle sindromi mielodisplastiche si arriva alla diagnosi spesso dopo diversi tentativi, e a volte le diagnosi istologiche non sono all'inizio dirimenti
- i bisogni terapeutici sono diversi (terapia citoriduttiva, terapia sostitutiva)
- diagnosi e follow up sono spesso in ambito ambulatoriale

- l'individuazione nell'ICD-O-3 di nuove voci morfologiche su base citogenetica**

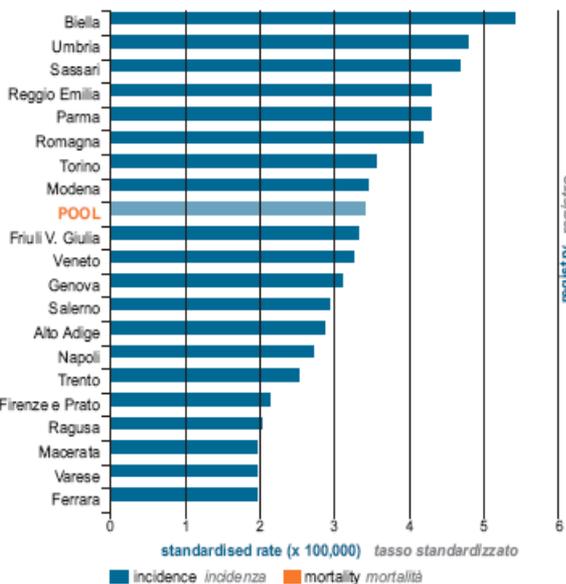
Le innovazioni di **classificazione** consentite da nuovi approcci diagnostici sono continue

CODIFICAZIONE

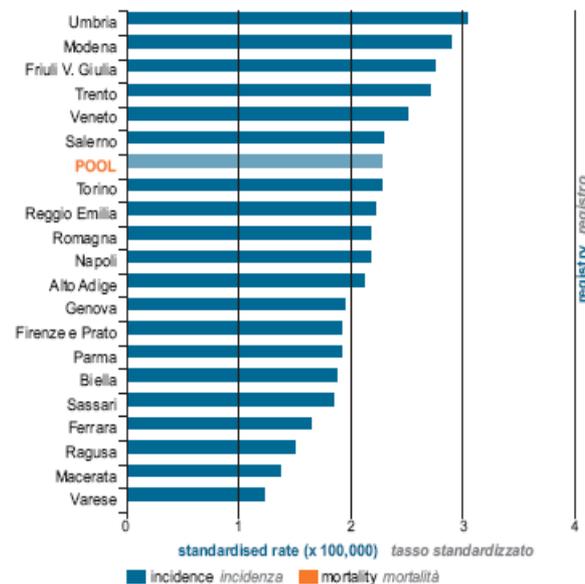
L'interesse eziologico: fattori di esposizione, forme secondarie a trattamento farmacologico

(analisi,
approfondimenti)

♂ Maschi Males



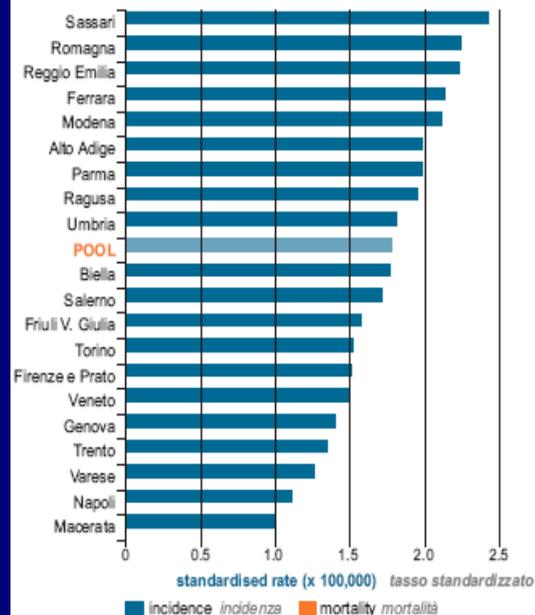
♀ Femmine Females



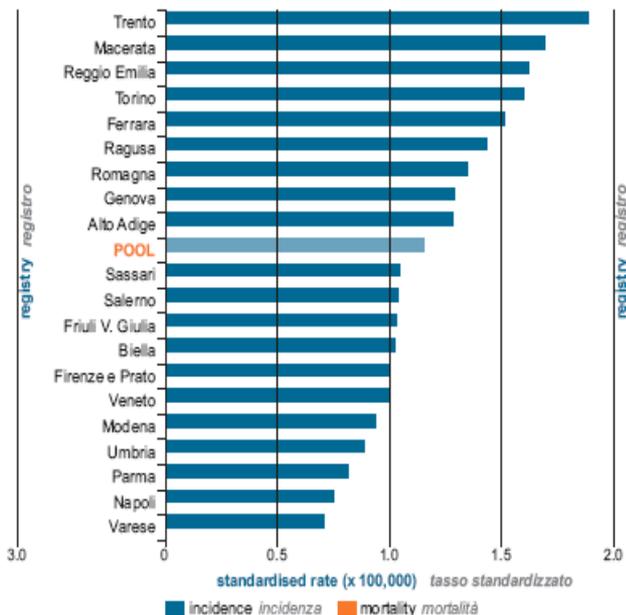
LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE

LEUCEMIE MIELOIDI CRONICHE

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females

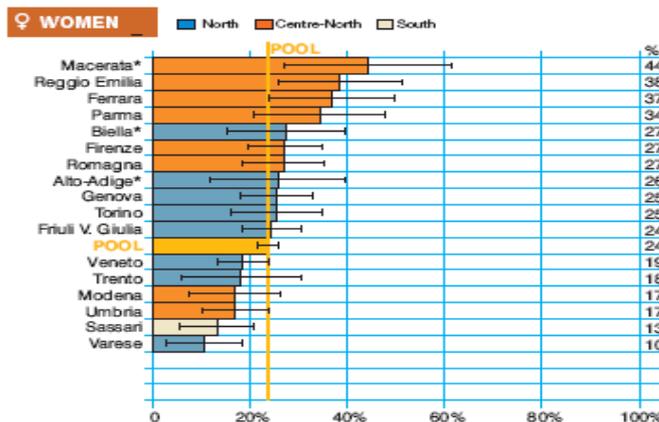
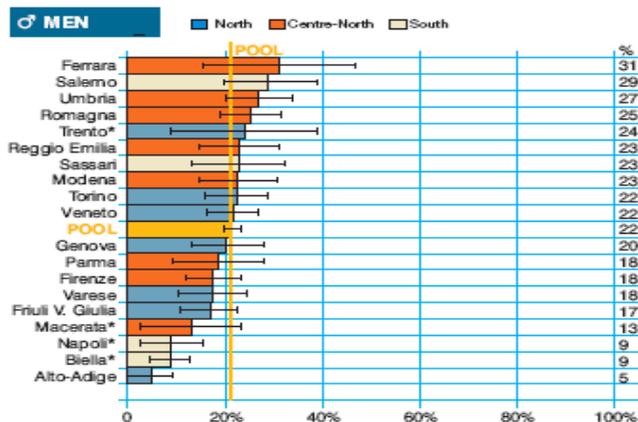


LEUCEMIE MIELOIDI

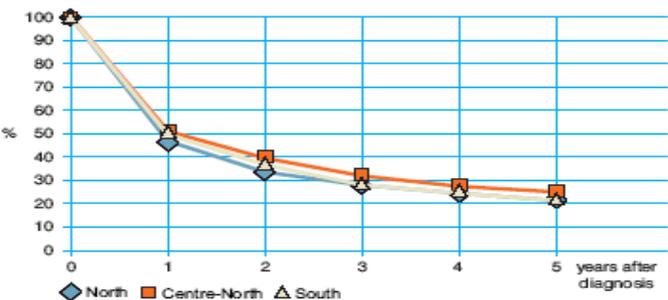
Observed and relative survival (%) by sex and age. Data from the Pool of Italian Cancer Registries follow-up 31.12.2003

	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)		(196)		(360)		(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	60	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)

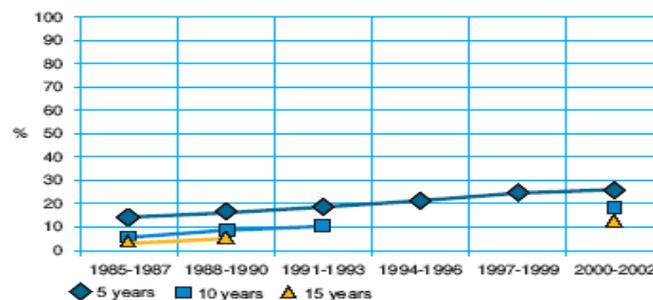
Five-year age-standardised relative survival



Relative survival by Italian Areas



Trend of relative survival Pool of some Italian Registries



MIELODISPLASIE E MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

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

La loro clinica è determinata dallo stato carenziale

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

La clinica è condizionata anche dagli effetti di iperviscosità ematica.

I problemi più rilevanti sono determinati da:

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

MELODISPLASIE (MDS)

CLASSIFICAZIONE FAB

DIFFERENZE TRA FAB e WHO

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

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

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

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

CLASSIFICAZIONE WHO DELLE MDS

- **Anemia Refrattaria (RA)**
- **Anemia Refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)**

- **Citopenia Refrattaria con Displasia Multilineare (RCMD)**
- **Citopenia Refrattaria con Displasia Multilineare e Sideroblasti ad anello (RCMD-RS)**

- **Anemia Refrattaria con eccesso di Blasti - 1 (RAEB-1)**
- **Anemia Refrattaria con eccesso di Blasti - 2 (RAEB-2)**

- **Sindrome Mielodisplastica non classificabile (MDS-U)**
- **Sindrome Mielodisplastica con del (5q)**

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MDS

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

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	++	+	+++	+	-
Fosfatasi alcalina leucocit.	rid./assente	normale	aum./norm.	aum./norm.	normale
Cromosoma Ph ¹	+	-	-	-	-

DIAGNOSI di CMML

- **Persistente monocitosi $> 1 \times 10^9 /L$**
- **No cromosoma Ph₁ o BCR/ABL**
- **Meno di 20% blasti nel midollo o periferico**
- **Displasia in una o più linee mieloidi**
- **In assenza di displasia**
 - **anomalie citogenetiche clonali nel midollo**
 - **persistenza della monocitosi per oltre 3 mesi con esclusione delle monocitosi secondarie**

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

LEUCEMIE ACUTE

Le leucemie derivano da alterazioni molecolari presenti a livello di un precursore ematopoietico

Leucemie acute linfoblastiche (ALL)	70%
Leucemie acute non linfoblastiche (AML)	30-40%
Leucemie mieloidi croniche (LMC)	3%
Leucemie linfocitiche croniche (CLL)	rare

Relazioni evidenti tra INSORGENZA MALATTIA e PRESENZA di ALTERAZIONI CROMOSOMICHE

sono coinvolti

Geni per fattori di trascrizione

Anomalie regolazione del sistema emopoietico e dei processi apoptotici

ONCOGENI: promuovono la proliferazione cellulare

GENI MUTATORI: mantengono l'integrità del genoma durante la replicazione

ONCOSOPPRESSORI: i loro prodotti inibiscono la proliferazione cellulare

ASPETTI DI CODIFICAZIONE CON ICD-O-3

LEUCEMIE

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

In ICD-O-3 un cambiamento importante è rappresentato dall'introduzione di sottocategorie della leucemia mieloide acuta definite da **anomalie citogenetiche**.

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

Altri aspetti importanti sono la

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

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

CITOGENETICA CLASSICA

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

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

11q23 indica Cromosoma 11

estremità braccio lungo q

banda 2

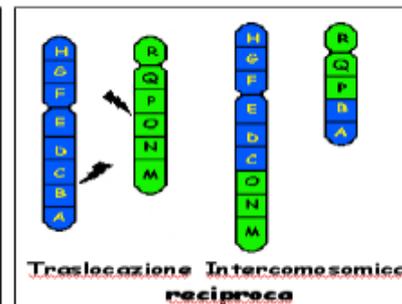
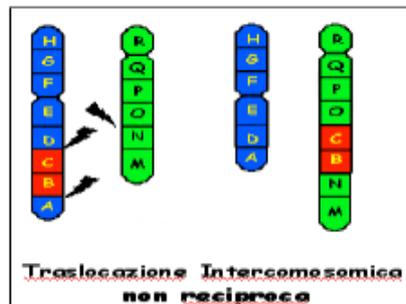
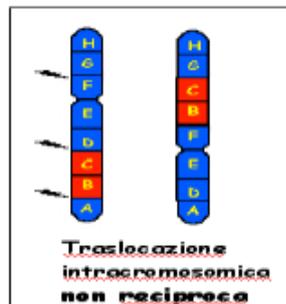
sottobanda 3

POSSIAMO AVERE DELEZIONI, INVERSIONI, DUPLICAZIONI E TRASLOCAZIONI

Traslocazioni

SI DISTINGUONO IN:

- INTRACROMOSOMICHE E INTERCROMOSOMICHE
- RECIPROCHE E NON RECIPROCHE



TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE

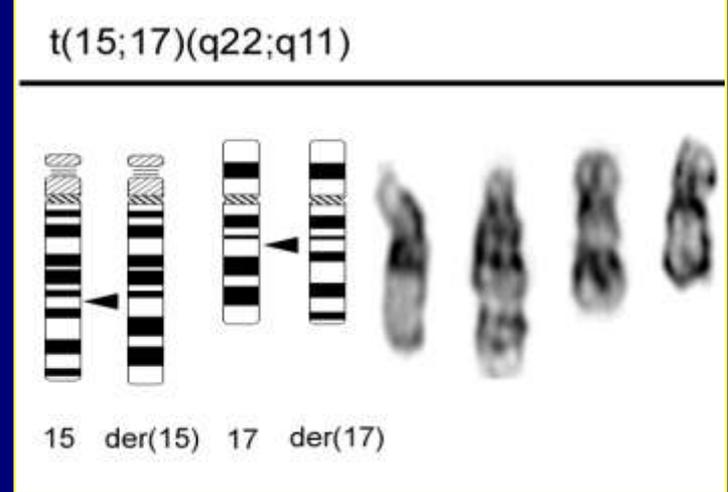
I geni coinvolti sono per lo più fattori di trascrizione, ma anche protein chinasi, recettori di membrana cellulare, fattori di crescita, con ruoli critici nella differenziazione e sviluppo cellulare

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

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

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

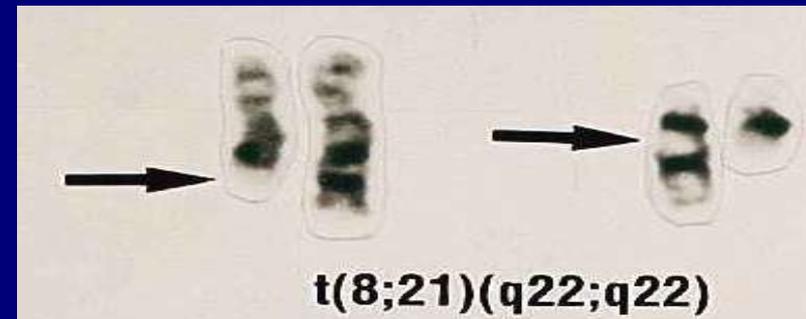
Nella **Leucemia promielocitica, FAB M3 APL**, la traslocazione $t(15;17)$ coinvolge il gene che codifica per il recettore nucleare a dell'acido retinoico (**$RAR\alpha$**) sul cromosoma 17, ed il gene PML (promielocitica) sul cromosoma 15. $t(15;17)(q22;q21)$. Rispondono alla terapia con ac.retinoico.



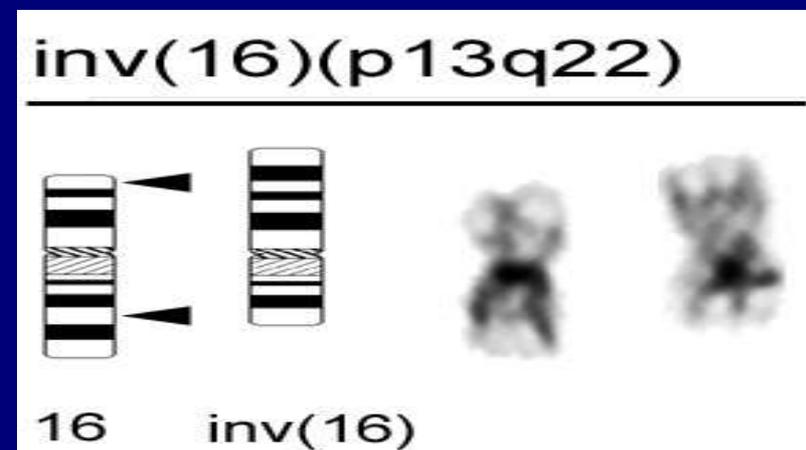
Varianti:

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

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



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



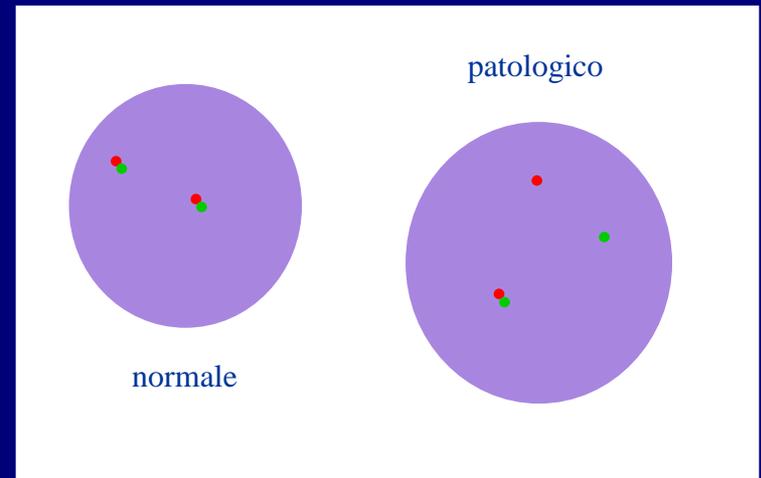
CITOGENETICA MOLECOLARE

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

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

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

Risultato atteso



Se la citogenetica non ci soccorre:

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

- **alcuni markers specifici**

Sono positivi i markers delle cellule monocitoidi (CD68) nella Leuc.mielomonocitica acuta e nella monoblastica/monocitica acuta.

I markers di differenziazione della linea mieloide (CD13, CD14, CD33) differenziano la LMA M0 e M1 dalle LLA indifferenziate, e dalle altre LMA

C'è positività per i markers della linea mieloide (CD13, CD14 e CD33) nella LMA M2

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

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

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

LMA

Varietà FAB	Morfologia midollare	Citochimica	Antigeni cellulari	Frequenza (%)
M1	mieloblasti >90%	<ul style="list-style-type: none"> ❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo 	CD13; CD31; CD33; CD34; HLA-DR	15-20
M2	mieloblasti <90%	<ul style="list-style-type: none"> ❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo ❖ esterasi positive NaF resistenti 	CD13; CD15; CD31; CD33; HLA-DR	25-35
M3	blasti ipergranulati con corpi di Auer	<ul style="list-style-type: none"> ❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo 	CD13; CD31; CD33	3-8
M3v	blasti con fini granuli bi- o plurilobati	<ul style="list-style-type: none"> ❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo 	CD13; CD31; CD33, CD2	1
M4	mieloblasti <80% monoblasti >20%	<ul style="list-style-type: none"> ❖ 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	<ul style="list-style-type: none"> ❖ monoblasti ❖ promonoblasti ❖ monociti 	esterasi positive NaF inibite	CD11b; CD11c; CD13; CD14, CD15; CD31; CD33; CD68; HLA-DR	2-6
M6	<ul style="list-style-type: none"> ❖ eritroblasti >50% ❖ mieloblasti >30% 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ PAS positività ❖ mieloperossidasi positiva ❖ Sudan B positivo 	glicoforina-A	3-5
M7	<ul style="list-style-type: none"> ❖ blasti di tipo linfoide >30% ❖ mielofibrosi 	perossidasi piastrinica positiva	CD41; CD42; CD61; glicoproteine IIb/IIIa	1-3

FATTORI PROGNOSTICI NELLE LAM

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

TERAPIA

- CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE

REMISSIONE (BLASTI MIDOLLARI < 5%)

**Trapianto midollare
(età < 60 anni)**

Allogeneico

**Autotrapianto (midollo o cell.
staminali)**

Trapianto non mieloablativo (GVL)

**Terapia di mantenimento
(età > 60 anni)**

**Autotrapianto (cell.
Staminali)**

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

+ FARMACI SPERIMENTALI

LEUCEMIE MIELOIDI E REGISTRAZIONE

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

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

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

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

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

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

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

Classificazione leucemie (WHO) e relazioni con sistema FAB

1. LMA CON TRASLOCAZIONI CITOGENETICHE RICORRENTI

- LMA con t(8;21)(q22;22), AML1(CBF α)/ETO **M2**, t(8;21)(q22;22), AML1(CBF α)/ETO
- Leucemia Promielocitica Acuta [LMA con t(15;17)(q22;q11-12) e varianti PML/RAR α] **M3**
- LMA con ipereosinofilia midollare [inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q11), CBF β /MYH11X] **M4eo**
- LMA con anomalie 11q23

2. LMA CON DISPLASIA MULTILINEARE

- Secondaria a sindrome mielodisplastica o sindromi mielodisplastiche/malattie mieloproliferative
- De novo

3. LMA E SINDROMI MIELODISPLASTICHE SECONDARIE A CHEMIOTERAPIA

- Secondaria ad agenti alchilanti
- Secondaria a epipodofillotossine
- Altri tipi

4. LMA NON ALTRIMENTI CLASSIFICATA

- LMA con differenziazione minima **M0**
- LMA senza maturazione **M1**
- LMA con maturazione **M2**
- Leucemia mielomonocitica acuta **M4**
- Leucemia monocitica acuta **M5**
- Leucemia eritroide acuta **M6**
- Leucemia megacariocitica acuta **M7**
- Leucemia basofila acuta
- Panmielosi acuta con mielofibrosi
- Sarcoma mieloide (granulocitico)

LEUCEMIE MIELOIDI E REGISTRAZIONE

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

la Leucemia non sarebbe inclusa in incidenza

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

REGISTRAZIONE ESTENSIVA, da cui estrapolare i DATI DI INCIDENZA

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

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

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

L'ASSETTO CLASSIFICATIVO E' IN EVOLUZIONE

NEL 2008 LA IARC HA PUBBLICATO IL BLUE BOOK DELLE
NEOPLASIE 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

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

Quando saranno operativi per i Registri?

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
politemia 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
politemia 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

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 anatomo-patologiche e cliniche non siano “lineari”.**

Ciò può dipendere

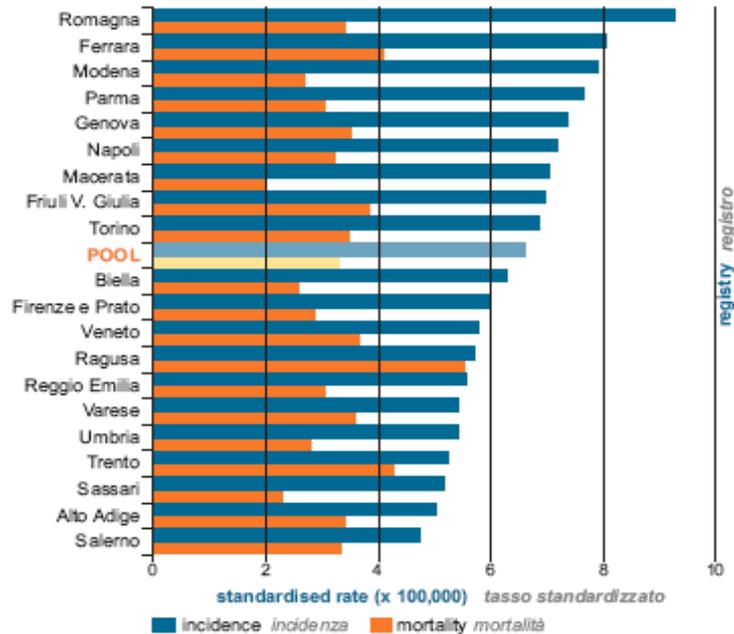
- dalla sussistenza di quadri di mieloma non conclamato, con problemi di diagnosi differenziale tra MGUS, mieloma smouldering, plasmocitoma
- dal ruolo della cellularità midollare nella diagnosi
- dall'evoluzione dell'inquadramento nosologico

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

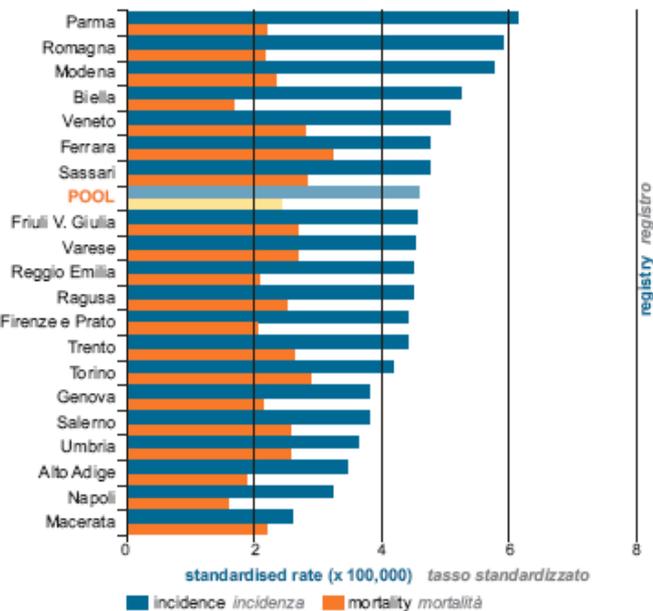
Le diagnosi differenziali riguardano da una parte il rapporto tra linfomi a cellule B secernenti e la macroglobulinemia di Waldenstrom, dall'altra il fatto che sono possibili quadri di MGUS e mieloma multiplo IgM

* **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**



♀ Femmine Females

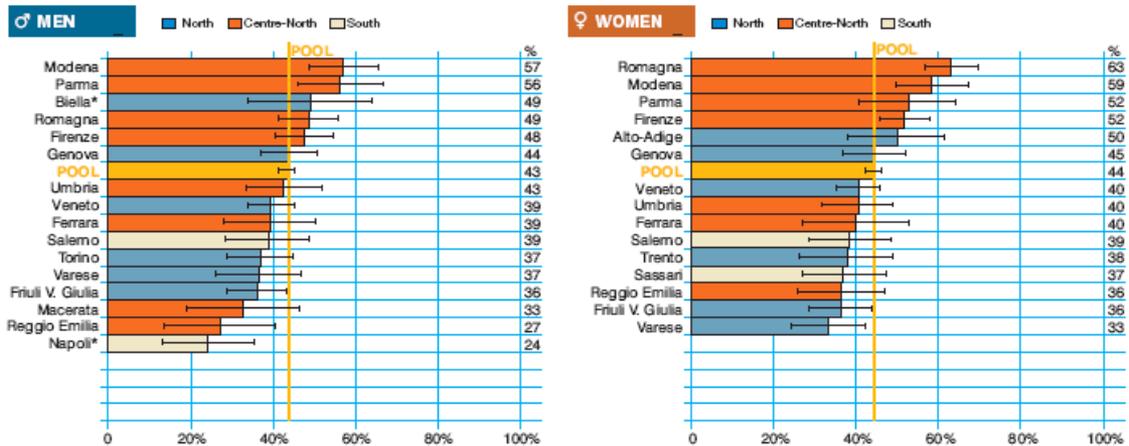


MIELOMA

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	94	89	81	77	66	74	77				
3 years	77	77	72	73	59	61	50	54	32	43	48	55
5 years	68	69	63	64	45	48	34	40	18	31	34	43
95% CI	(59-77)	(59-78)	(56-69)	(58-70)	(41-49)	(44-53)	(31-37)	(36-43)	(15-20)	(27-35)	(33-36)	(41-46)
♀ WOMEN (n)	(63)	(196)	(447)	(916)	(1 216)	(2 837)						
1 year	92	92	90	86	81	82	61	66	74	77		
3 years	75	75	79	80	65	66	56	59	33	41	50	55
5 years	71	72	66	67	49	50	38	41	18	27	34	41
95% CI	(60-82)	(60-83)	(59-72)	(60-73)	(44-53)	(45-55)	(35-41)	(38-45)	(16-20)	(24-30)	(32-36)	(39-43)
ALL (n)	(158)	(432)	(1 049)	(1 922)	(2 178)	(5 739)						
1 year	93	93	90	90	83	84	79	80	61	66	74	77
3 years	76	76	75	76	61	63	53	57	33	42	49	55
5 years	69	70	64	65	47	49	36	41	18	29	34	42
95% CI	(62-77)	(63-77)	(59-68)	(60-70)	(44-50)	(46-52)	(34-38)	(38-43)	(17-20)	(26-31)	(33-35)	(41-44)

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

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

Criteria diagnostici (*International Myeloma Working Group 2003*)

•Mieloma sintomatico:

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

•Mieloma asintomatico:

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

•Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS):

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

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

Casi particolari:

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

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

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

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

Mieloma IGM

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

- **MGUS IgM** : assenza di sintomi o neuropatia periferica, malattia da agglutinine fredde, picco IgM < 30 g/L stabile, Hb >12 g/dL, viscosità normale
- **MIELOMA IgM** : presenza di lesioni osteolitiche o ipercalcemia
- **PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE IgM**
- **LINFOMI A CELL. B SECERNENTI IgM INDOLENTI** : linfoma linfoplasmocitico
- **MALATTIA DI WALDENSTROM (codice topografico C42.0 – sangue)**

- Componente Monoclonale IgM \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	registra 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 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