

Reggio Emilia, 23 giugno 2010

**CORSO PER OPERATORI DEI REGISTRI TUMORI
REGISTRAZIONE E CODIFICA DEI TUMORI EMOLINFOPOIETICI**

IL PUNTO DI VISTA DEI REGISTRI

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



PRIMA DIFFICOLTA'

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 **Rappaport** (1966) o "*Working Formulation*" (1982)
- in relazione al corrispondente **stato di differenziazione linfocitaria** come nella classificazione di **Kiel** (1974, 1988) e quella di **Lukes e Collins**.

Working Formulation.

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

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

Vi sono dieci tipi istologici principali.

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

IL PROGRESSO DELLE CONOSCENZE

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

- **le categorie individuate di linfoma fossero eterogenee**
 - **l'utilizzazione del grado come base di studi fosse potenzialmente fuorviante**
 - **la distinzione tra leucemie linfatiche e linfomi fosse largamente artificiosa;**
- sono differenti quadri di diffusione nel singolo paziente, piuttosto che differenze sostanziali sotto il profilo cellulare o clinico

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 basata sulla **combinazione di caratteri morfologici, immunofenotipici, derivanti da anomalie genetiche e riferiti al comportamento clinico** (molti termini sono simili alla Kiel)

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.

PRIMA DIFFICOLTA'

EVOLUZIONE DELLE CLASSIFICAZIONI DELLE EMOLINFOPATIE

SE FINO AGLI ANNI '90 IL PROBLEMA ERA IL CAMBIAMENTO CONCETTUALE, ADESSO IL NODO E' LA VELOCITA' DELLE INNOVAZIONI, DOVUTE A:

- Nuove tecniche di citogenetica (PCR, arrays, tecniche di amplificazione)
- Nuove acquisizioni diagnostiche
- Nuove acquisizioni prognostiche
- Nuove prospettive terapeutiche

ALTRO ASPETTO RILEVANTE E' LA VELOCITA' DI IMPLEMENTAZIONE NELLE DIVERSE STRUTTURE DEL SSN, dovuto a:

- Nuovi strumenti di divulgazione (Internet, accessibilità a riviste scientifiche)
- Ruolo delle Società scientifiche nella divulgazione
- Percorsi virtuosi nell'organizzazione del SSN (riconoscimento e potenziamento della specialistica ematologica)

E' CAMBIATA ANCHE LA MODALITA' ASSISTENZIALE

UN PROBLEMA E' LA VELOCITA' DI IMPLEMENTAZIONE NELLE CLASSIFICAZIONI DI RIFERIMENTO

1990

Nella **2.a ed.** la ripartizione dei linfomi 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)

2000

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)

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	

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**

QUANDO USCIRA' ICD-O-4 ?

**QUANDO E SU QUALE PERIODO IARC CHIEDERA'
DI MANDARE DATI CODIFICATI IN ICD-O-4 ?**

RICADUTE SUI REGISTRI TUMORI

Inadeguatezza dei flussi informativi

- * **il flusso SDO è inadeguato**
 - * **bias di codifica per inadeguatezza ICD9cm**
 - * **perdita di casi diagnosticati e seguiti solo in ambulatorio (LLC, etc.)**

- * **il flusso di ANATOMIA PATOLOGICA è critico**
 - * **sistemi di codifica eterogenei**
 - * **modalità di refertazione problematiche**
 - * **la diagnosi citogenetica è esterna al referto di AP**

- * **bias di codifica anche nella mortalità per inadeguatezza ICD9 e/o dei codificatori**

- * **problemi di completezza e qualità in altri flussi (ambulatoriali, file F)**

Inadeguatezza delle competenze

- * bias di codifica**
- * perdita di informazioni rilevanti (per es, per la sopravvivenza) per scarsa capacità di lettura ed interpretazione dei referti**

Inadeguatezza delle informazioni

- * errata attribuzione della data di incidenza**

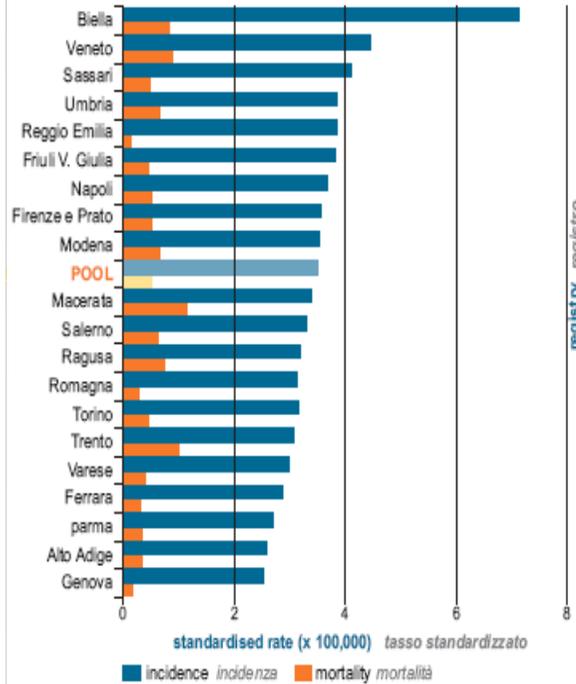
Standardizzazione delle procedure di gestione dei casi ematologici

- * eterogeneità tra Registri**

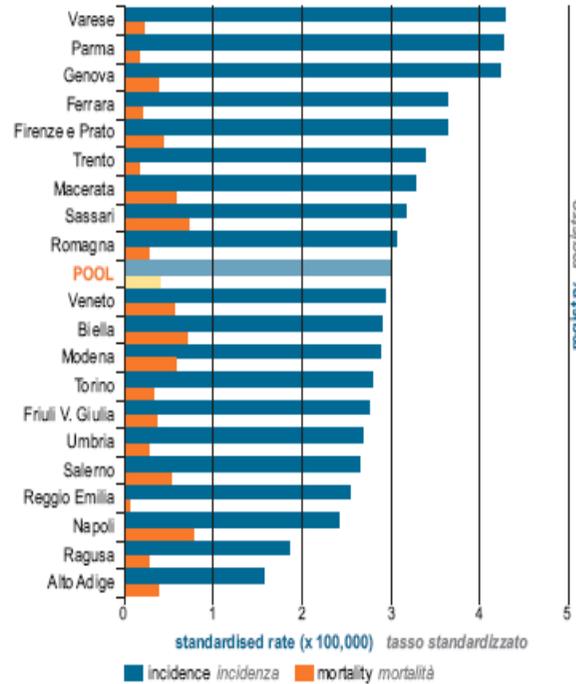
Difficoltà sulla reportistica in rapporto a:

- * elevato interesse dell'opinione pubblica**
 - * problematiche connesse ai piccoli numeri**
-

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females



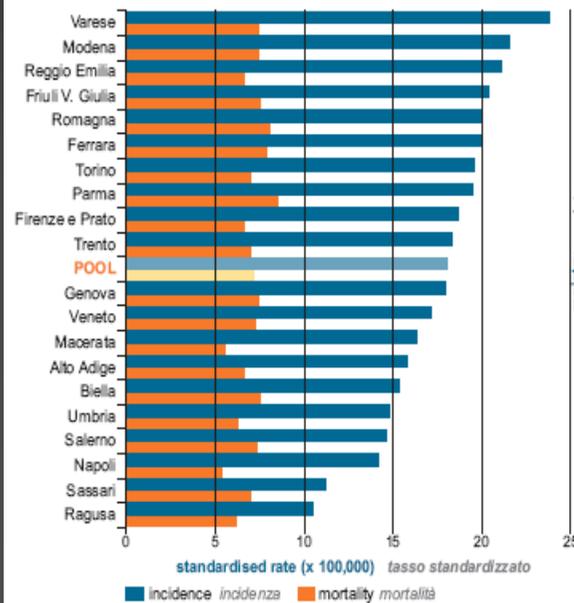
Le differenze di incidenza sono vere o connesse a problemi con i Linfomi NAS?

(attenzione alle scale dei tassi...)

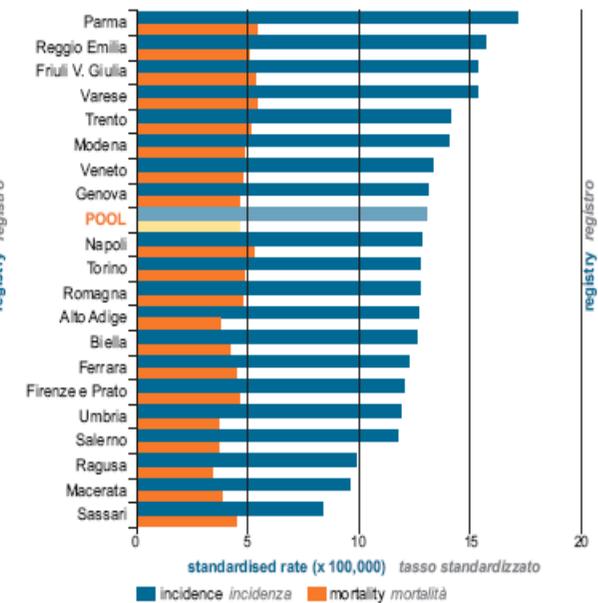
LH

LNH

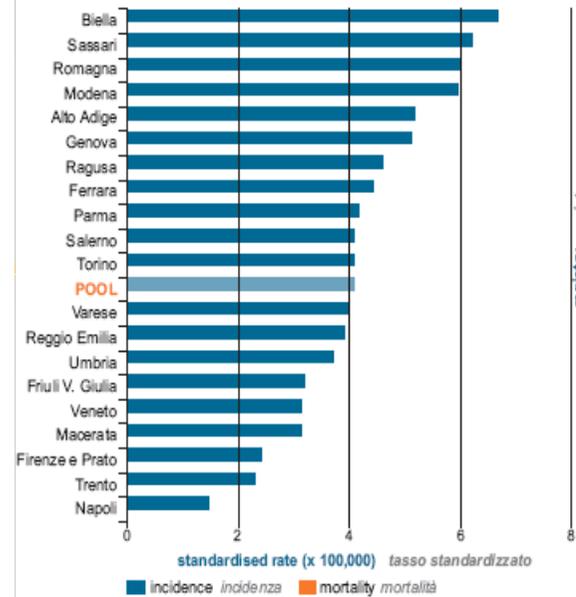
♂ Maschi Males



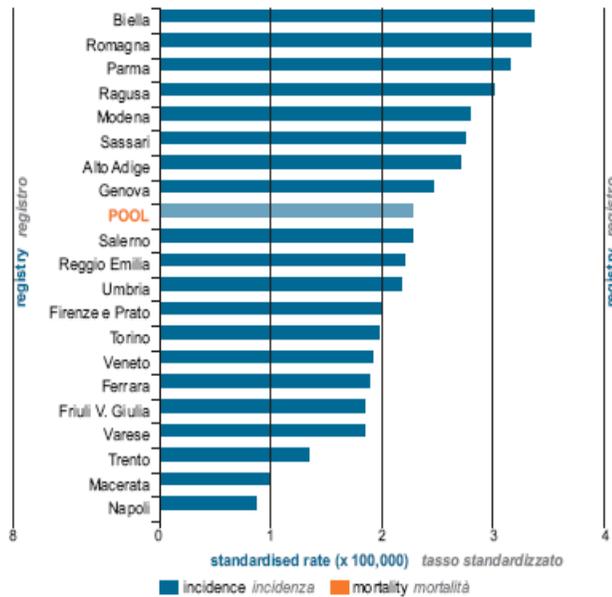
♀ Femmine Females



♂ Maschi Males



♀ Femmine Females

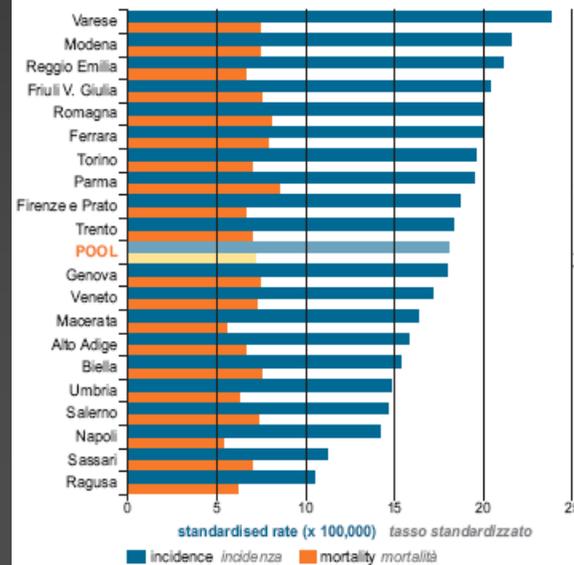


LLC

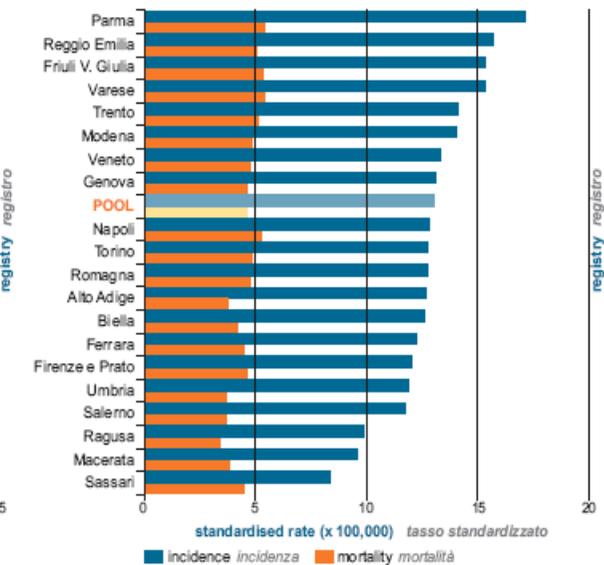
O tra Linfoma linfocitico cronico e Leucemia linfatica cronica ?

(questi sono dati 1998-2002)

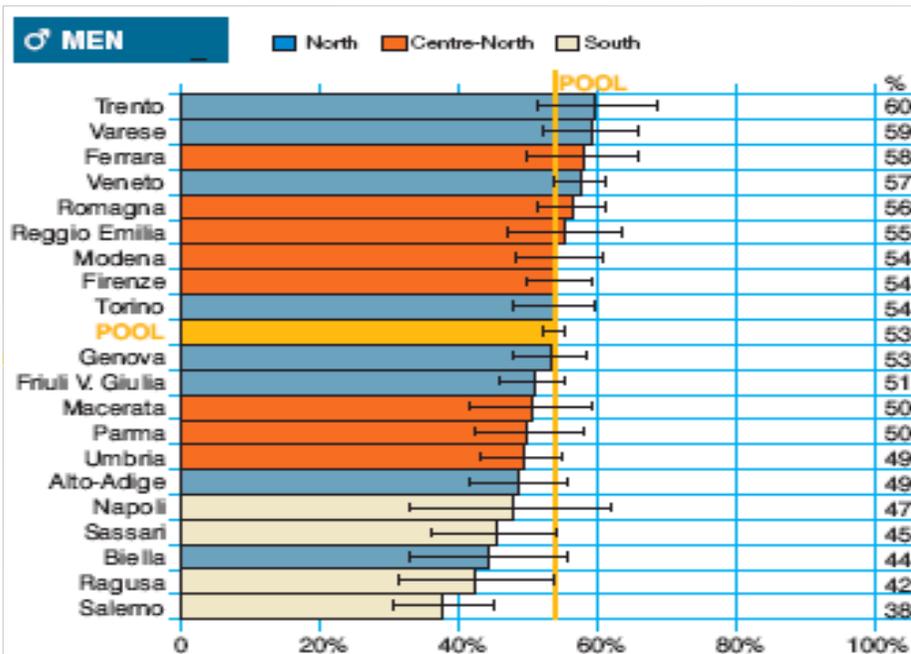
♂ Maschi Males



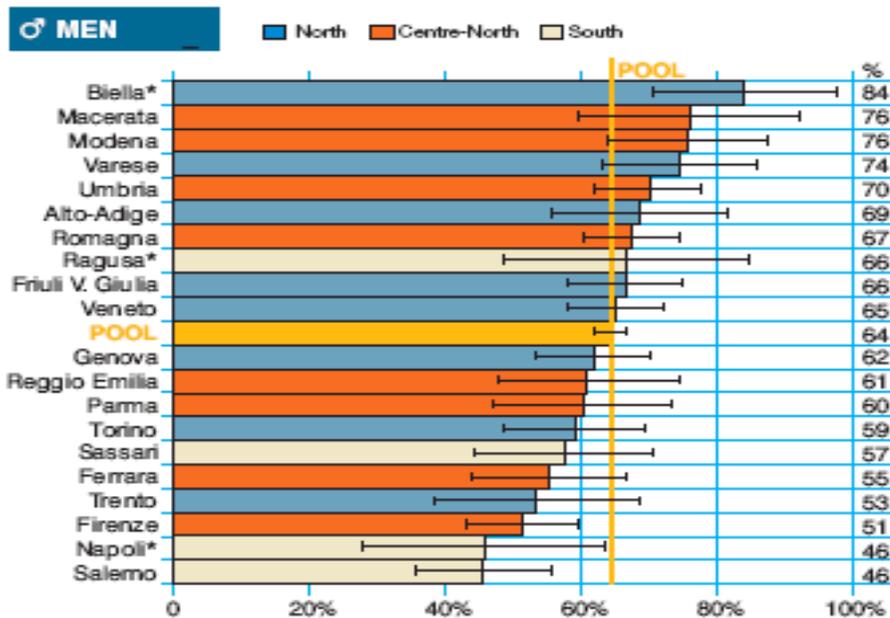
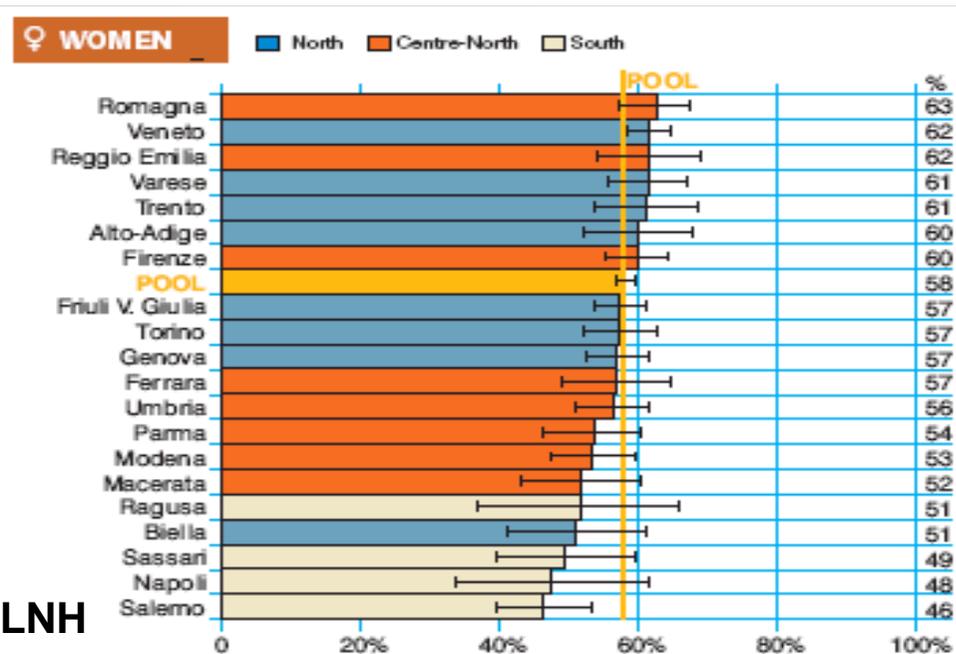
♀ Femmine Females



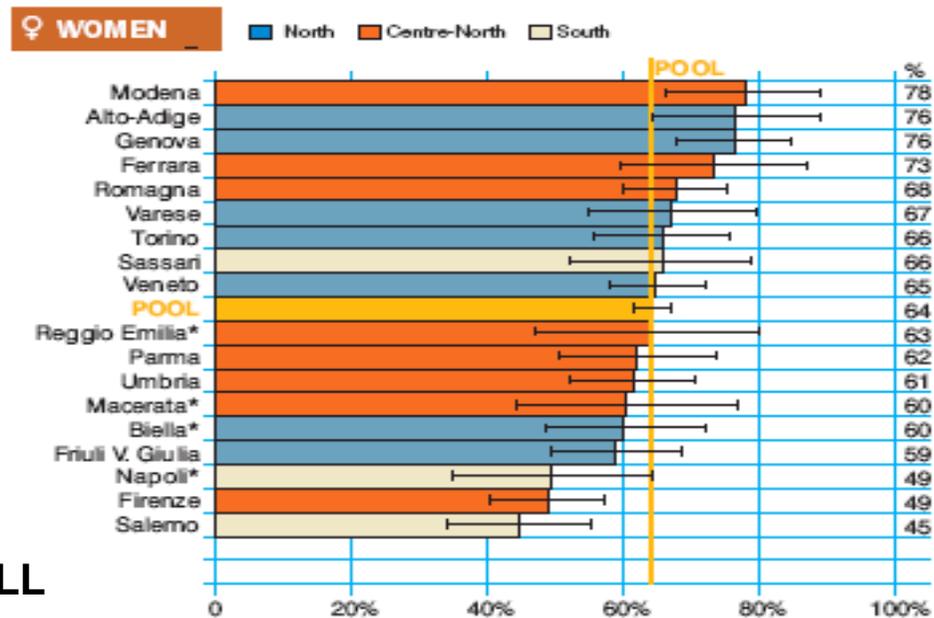
LNH



LNH



LL



DIFFERENZE DI SOPRAVVIVENZA Sono differenze cliniche o di classificazione?

PROBLEMI DI INTERESSE NEI LINFOMI

DIAGNOSI DI SEDE : NODALE VS. EXTRANODALE
LINFOMA SECERNENTE, MIELOMA, WALDENSTROM, MGUS

EVENTI A DISTANZA DI TEMPO: **RIPRESA DI MALATTIA**
VARIAZIONE DI MORFOLOGIA NELLA STORIA DEL PAZIENTE: **VS. NUOVO EVENTO**

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

SIGNIFICATO CLINICO DELLE DIVERSE CELLULARITA'

PROBLEMI DI INTERESSE NELLE LEUCEMIE

FORME IMMATURE IN CIRCOLO : **LEUCEMIA ALL'ESORDIO**
EVOLUZIONE LEUCEMICA DI MDS O MPS
E' PROPRIO DELLA MDS O MPS

PROBLEMI COMUNI :

I CRITERI DIAGNOSTICI NEL TEMPO

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.)

LEUCEMIE MIELOIDI E REGISTRAZIONE

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

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

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

Tabella 4. Registrazioni multiple nei tumori del sistema emolinfopoietico

mieloma multiplo	leucemia mieloide acuta	2 registrazioni (regola IARC)	tumori multipli
MGUS	❖ mieloma ❖ macroglobulinemia di Waldenstrom	2 registrazioni, a meno di tumori sincroni (intervallo massimo di 6 mesi) in cui si registra solo la seconda patologia /3	entra in incidenza solo la seconda patologia /3
MGUS	LNH a basso grado	2 registrazioni, a meno che l'LNH sia secernente Ig (linfoma linfoplasmocitoide), in tal caso si registra solo l'LNH	entra in incidenza solo il LNH /3
mieloma macroglobulinemia di 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

COME REGISTRARE

La raccolta dei dati dovrebbe comprendere:

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

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

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

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

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.

OBIETTIVI

STANDARDIZZAZIONE DELLA REGISTRAZIONE ITALIANA

STANDARDIZZAZIONE DELLA REGISTRAZIONE INTERNAZIONALE

MIGLIORAMENTO DEI FLUSSI INFORMATIVI

PROPOSTA - OBIETTIVO

L'ONCOLOGIA E L'ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA HANNO BENEFICIATO DELLA REALIZZAZIONE DELLA RETE AIOP, SIA UN SENSO INFORMATIVO CHE PER IL MIGLIORAMENTO ASSISTENZIALE DEI PAZIENTI.

POTREBBE ESSERE REALIZZABILE UNA RETE NAZIONALE DI ONCOEMATOLOGIA ADULTI ALMENO SU ALCUNE CASISTICHE?