

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**VALIDITÀ DELLA BIOPSIA
PER AGOASPIRAZIONE
NELLA DIAGNOSTICA MAMMARIA**

RELATORE

Ch.mo Prof. Leonardo Lojacono

LAUREANDO

Piergiorgio Pasotti

ANNO ACCADEMICO 1979 - 1980

Tutti i diritti sono riservati.

Il libro e ogni sua parte sono coperti da copyright. Ogni utilizzo o commercializzazione al di fuori dei limiti del copyright, senza il consenso dell'Autore, è illegale e soggetto a procedimento giudiziario. Questo vale in particolare per riproduzioni fotostatiche, copie, circolari, duplicazioni, traduzioni, microfilm, elaborazioni elettroniche e raccolta di dati.

Creazione: dott. Piergiorgio Pasotti

Testo e immagini personali di casi clinici trattati dal dott. Piergiorgio Pasotti

Copia della tesi di laurea in Medicina e Chirurgia discussa dal dott. Piergiorgio Pasotti alla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano il 24.07.1980

Auto edizione elettronica realizzata dall'Autore.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Prof. Leonardo Lojacono, docente di Patologia Chirurgica dell'Università di Milano, sede di Brescia, primario del reparto di 1° Chirurgia Generale dell'Ospedale Civile di Brescia per aver accettato di essere relatore alla mia tesi di laurea, per avermi permesso di frequentare il reparto. In tal modo ho imparato tantissimo da lui e dai medici che in esso lavoravano, ho appreso ed arricchito in quel reparto le mie conoscenze con l'esperienza clinica acquisita in 5 anni di permanenza giornaliera, di cui 2 post laurea, ma ho acquisito, sotto la loro guida, anche la capacità del contatto medico, clinico ed umano con i pazienti.

Ringrazio il Prof. Marzio Resti, aiuto del reparto di 1° Chirurgia Generale dell'Ospedale Civile di Brescia per aver ideato questa tesi, per avermi permesso di seguire sotto la sua guida i casi di questo studio, per aver indirizzato l'analisi e la ricerca qui riportata, per aver rivisto e corretto il testo qui esposto.

Ringrazio il Dott. Franco Cerqui, aiuto del reparto di Anatomia Patologica dell'Ospedale Civile di Brescia per aver eseguito gli esami citologici dei casi qui riportati e per aver fornito la documentazione fotografica dei vetrini analizzati.

Con grande stima, affetto e riconoscenza.

INDICE

INTRODUZIONE	1
ATTUALI MEZZI DIAGNOSTICI NELLA PATOLOGIA MAMMARIA	5
- Esame clinico	5
- Mammografia	9
- Mammotomografia	11
- Mastografia o galattografia	12
- Xeromammografia	14
- Ecografia	15
- Termografia	17
- Transilluminazione o diafanoscopia	20
- Biopsia	23
GENERALITÀ' SULLA BIOPSIA PER AGOASPIRAZIONE	27
TECNICA DELLA BIOPSIA PER AGOASPIRAZIONE	37
CITOLOGIA PATOLOGICA DELLA MAMMELLA	41
CASISTICA PERSONALE	51
CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI	61
RIASSUNTO	67
BIBLIOGRAFIA	69

INTRODUZIONE

La diagnostica della mammella ha evidentemente per scopo, non diversamente da quella di altri organi, di evidenziare ogni forma di patologia dell'organo; ma, data l'importanza e la frequenza delle neoplasie maligne mammarie, si può ben dire che, in definitiva, tutti i mezzi diagnostici tendono in questo campo ad escludere la presenza di un carcinoma, o ad identificarlo quanto più precocemente possibile. Non mancano mezzi, clinici o strumentali, variamente rispondenti a questa finalità, dall'esame fisico della mammella, alla mammografia, alla termografia e a tutte le altre tecniche che verranno più oltre trattate dettagliatamente. Esse possono tutte contribuire ad evocare, con varia percentuale di attendibilità, la diagnosi di neoplasia maligna, a volte anche giungendo ad affermarla quasi con certezza: l'ultima parola spetta però alla biopsia, che rappresenta sempre, com'è noto, il mezzo diagnostico di gran lunga più attendibile e ricco di informazioni. Esso implica però, disgraziatamente, non un semplice esame strumentale

più o meno complesso, ma un vero e proprio intervento chirurgico, come tale, quindi, poco gradito al paziente e non facilmente ripetibile. Esistono invece forme morbose della mammella (valga qui soprattutto l'esempio della mastopatia fibrocistica) in cui la natura stessa della malattia, evolutiva nel tempo, e la difficoltà di risolvere il dilemma benignità - malignità con gli altri mezzi, possono costringere ad un ricorso anche molto frequente ad interventi bioptici. In questi casi, anche se non solo in essi, è particolarmente preziosa la tecnica della biopsia per agoaspirazione, consistente nell'esaminare, previa opportuna colorazione, le cellule aspirate dalla neoformazione mammaria mediante una comune siringa provvista di un ago normale. In tal caso, il "trauma operatorio" è talmente ridotto, che neppure merita questo nome; vengono conseguentemente a cadere le remore sopra esposte a proposito della biopsia, essendo agevole ripetere un'agoaspirazione mammaria ogni volta che essa appaia opportuna. Purtroppo, però, la scarsità del materiale ottenuto con l'aspirazione consente soltanto un esame citologico,

in luogo di quello istologico; il che influisce certamente in una certa misura sul rendimento diagnostico dell'esame.

Proprio per cercare di contribuire alla valutazione del grado di attendibilità della biopsia per agoaspirazione è sembrato opportuno raccogliere qui circa 100 casi di varia patologia mammaria, nei quali i risultati della citodiagnosi su materiale agoaspirato sono stati comparati ai risultati dell'esame istologico classico, eseguito successivamente.

ATTUALI MEZZI DIAGNOSTICI NELLA PATOLOGIA MAMMARIA

All'esame clinico della mammella, un tempo unico mezzo diagnostico, si sono aggiunti negli ultimi decenni vari esami strumentali, alcuni dei quali sono ormai entrati nella routine diagnostica, mentre altri sono impiegati in casi particolari. Si tratta di esami aventi un diverso valore diagnostico ed una differente attendibilità, nonché indicazioni a volte diverse. Esamineremo qui brevemente, secondo i suddetti punti di vista, l'esame clinico, la mammografia, la mammotomografia, la mastografia o galattografia, la xeromammografia, l'ecografia, la termografia, la transilluminazione o diafanoscopia, la biopsia.

Esame clinico

Non è qui il caso di addentrarsi nell'esposizione della semeiotica clinica della mammella, che dovrebbe essere nota a tutti. Un solo punto merita forse di essere accennato, perché a volte trascurato nella pratica: l'esame clinico deve essere completo, cioè iniziare dalla margino-sternale ed estendersi sistematicamente

verso l'ascella. Quest'ultima, notoriamente, va esplorata con accuratezza, alla ricerca di eventuali metastasi linfonodali; non altrettanto nota è invece la necessità di esplorare metodicamente anche la fossa sopraclaveare, stazione metastatica successiva, il cui coinvolgimento controindica l'intervento radicale.

Per quanto riguarda il valore diagnostico dell'esame clinico della mammella, esso varia evidentemente a seconda dell'abilità dell'esaminatore e a seconda di altri fattori: è noto, per esempio, quanto sia disagiata e quindi dubbia la palpazione di mammelle di grande volume.

Per queste ragioni, ci sembrano del tutto aleatorie le percentuali di attendibilità dell'esame clinico, che si trovano variamente riportate in letterature. Sembra invece più utile sottolineare il concetto che l'esame clinico, associando un'elevata attendibilità ad una notevole semplicità di esecuzione, al basso costo ed alla assenza di rischio deve costituire la base di ogni screening delle lesioni mammarie. Esula dai limiti di questa trattazione la questione dell'opportunità o meno di uno

screening sistematico di tutta la popolazione femminile oltre i 35 anni, oppure solo delle donne “ad alto rischio”: non si può tuttavia non rilevare almeno l’opportunità di sottomettere routinariamente ad un esame clinico mammario tutte le donne che si presentano al medico per qualsiasi altra malattia extra mammaria. Già questo semplice provvedimento, che non comporta neppure un grande dispendio di tempo, potrebbe dare risultati diagnostici veramente interessanti; essi sarebbero ovviamente ancora migliori se il controllo clinico venisse eseguito sistematicamente ogni 6 mesi.

Il metodo dell’autopalpazione, cioè del controllo clinico periodico da parte della paziente stessa, merita certamente un breve cenno, non tanto come manifestazione di moda o di costume, quanto per i risultati riferiti in varie pubblicazioni scientifiche degli ultimi anni.

Se si tiene conto che circa l’80% dei tumori mammari viene scoperto accidentalmente dalla donna stessa (di solito “facendo il bagno”), non si può non pensare

che un auto esame intenzionale, periodico, compiuto dalla donna a ciò appositamente istruita, sia in grado di scoprire la tumefazione mammaria in una maggior percentuale di casi, e soprattutto in uno stadio di sviluppo più precoce, vale a dire con migliori prospettive prognostiche. Lasciando da parte, perché non pertinenti al nostro scopo, sia le difficoltà di un insegnamento “di massa” dell’autopalpazione, in ragione del livello culturale non sempre sufficiente delle pazienti, sia le implicazioni psicologiche non sempre positive del metodo (basti pensare ai soggetti a tendenza ipocondriaca, sempre dediti a spiare in se stessi i sintomi delle più svariate malattie!) ci limitiamo a citare i risultati di due recenti indagini implicanti l’autopalpazione. Foster e Coll. (1978), confrontando su un totale di 335 pazienti quelle che eseguivano metodicamente l’autopalpazione con quelle in cui il tumore era stato riscontrato accidentalmente, hanno evidenziato che il diametro medio della lesione era di cm. 2 o di cm. 2,5 nel primo gruppo, secondo che l’autoverifica fosse eseguita regolarmente ogni mese, oppure ad intervalli maggiori;

mentre era di cm. 3,6 nel secondo gruppo. Nello stesso anno Greenwald e Coll., su un gruppo di 293 casi di tumori mammari iniziali, hanno evidenziato che si trovavano nello stadio I° il 22% dei tumori scoperti accidentalmente, mentre la percentuale saliva al 37,7% nelle donne che si erano regolarmente autopalpite e al 53,8% in quelle che si erano sottoposte a controlli medici periodici.

Questi dati sembrano del tutto sufficienti ad indicare la persistente fondamentale importanza diagnostica dell'esame clinico, che può essere molto utilmente integrato, ma non sostituito, dagli esami strumentali.

Mammografia

È il mezzo di diagnosi da usarsi subito dopo l'esame clinico; tale indagine ha una elevata attendibilità. Tuttavia la mammografia, senza un precedente esame clinico e una accurata anamnesi, può esporre ad errori gravi. Vi sono, infatti, delle lesioni benigne che possono ingannare nella lettura dei radiogrammi se essi vengono osservati senza conoscere l'obiettività clinica. Per quanto riguarda l'at-

tendibilità della mammografia, i vari Autori riportano percentuali alquanto variabili di esattezza diagnostica. Né potrebbe essere altrimenti, se si considera che il valore diagnostico della mammografia è sensibilmente influenzato, per esempio, dall'età della paziente e dalla dimensione della neoplasia.

Il primo fattore è in relazione all'involutione adiposa della mammella, legata all'età: l'adipe costituisce uno sfondo radiologicamente chiaro, sul quale una neoplasia spicca molto meglio che sullo sfondo del normale parenchima ghiandolare della donna giovane, di densità radiologica troppo vicina a quella del tumore.

Per quanto riguarda invece l'influenza delle dimensioni del tumore, è chiaro che quelli di maggiori dimensioni sono radiologicamente più facili da evidenziare; ma sono anche quelli in cui il clinico ha minor bisogno dell'aiuto dalla radiologia, bastandogli spesso la semeiotica clinica. La mammografia dovrebbe essere focalizzata soprattutto al riconoscimento dei tumori T1 del sistema T N M, cioè quelli che possono, per le loro dimensioni, sfuggire all'esame clinico.

Poiché l'esecuzione della mammografia sottopone l'organismo ad una irradiazione (da 1,5 a 2,5 rad per ogni radiogramma, in media) ci si è posti il quesito se essa non rischi, ripetuta periodicamente, di avere un effetto facilitante l'insorgenza di tumori mammari, data la nota azione oncogena dei raggi X.

Sperimentalmente è acquisito che dosi complessive di poche decine di rad, corrispondenti a quelle totalizzabili con mammografie saltuarie nello stesso soggetto, non causano effetti oncogeni.

Tuttavia, a questo ipotetico "rischio" della mammografia si cerca di ovviare, da un lato evitandone l'impiego sistematico a titolo di screening, e limitandolo invece ai casi clinicamente dubbi in donne oltre i 35 anni, dall'altro perfezionando le apparecchiature allo scopo di ridurre l'irradiazione.

Mammotomografia

È un metodo di indagine che completa la mammografia e che ne migliora i limiti d'interpretazione. È costituito dall'adattamento dei principi della tomografia

assiale ad una mammografia convenzionale. I risultati ottenuti sono più soddisfacenti rispetto ad una normale mammografia e permettono di dirimere le immagini anche nelle mammelle dense, eliminando le sovrapposizioni che si ritrovano, invece, nei radiogrammi normali.

Mastografia o galattografia

È un esame radiologico della mammella che utilizza un mezzo di contrasto iniettato nei galattofori. Il suo impiego è utile solo in casi patologici specifici come galattoforiti, papillomi intraduttali, cisti comunicanti con un dotto, ecc.. Infatti per la sua esecuzione è indispensabile la presenza di una secrezione visibile, spontanea o provocata, dal capezzolo. La secrezione, infatti, permette di identificare lo sbocco del dotto o dei dotti galattofori e di incannularli. Il mezzo di contrasto viene iniettato mediante una siringa raccordata alla cannula e può essere seguito nel suo percorso su un monitor. Le immagini più significative possono poi essere fissate su una lastra radiografica ed essere successivamente studiate nei detta-

gli. Tale esame è più impegnativo della mammografia e richiede, oltre che strutture particolari come cannule di piccolissimo diametro, una valida manualità e una lunga esperienza da parte del radiologo. Infatti è possibile ed abbastanza facile prendere delle false strade e iniettare così il mezzo di contrasto di rettamente nel tessuto adiposo o in un altro dotto non interessato dal processo patologico. Queste eventualità costituiscono i principali limiti all'attendibilità diagnostica di tale metodo. Nel primo caso, infatti, il mezzo di contrasto, diastasando le cellule adipose, può far credere di essere di fronte ad una ectasia duttale o ad una cisti peri areolare: tuttavia, il reperto palpatorio di un nodulo che prima non esisteva può evitare l'errore. Nel secondo caso la mancata visualizzazione di una lesione può indurre ad escludere, almeno dal punto di vista radiologico, la presenza di un processo patologico; l'errore può essere sospettato, tuttavia, se vi è una lesione evidente clinicamente.

Xeromammografia

È un metodo che utilizza, come la mammografia, i raggi X, ma da questa si differenzia per le modalità del procedimento di fissazione dell'immagine, che avviene, anziché su lastre radiografiche, su piastre di selenio, dalle quali l'immagine viene poi trasferita su carta. Ha il vantaggio della rapidità di esecuzione e di un notevole potere di risoluzione a tutti i livelli, sia per quanto riguarda i contorni sia nel contesto dell'immagine. Pertanto, con una sola esposizione si riesce ad ottenere la rappresentazione di parti anatomiche di densità anche molto vicine fra loro. In particolare questo metodo può essere usato con successo nella visione di mammelle cosiddette opache per intrinseca abbondanza di parenchima, quali quelle di donne giovani, o per la presenza di displasie complesse.

Tuttavia, esiste un campo della patologia mammaria in cui la xeroradiografia non solo non permette una diagnosi più precisa rispetto alla mammografia, ma addirittura può dare risultati più deludenti. È il caso di mammelle molto piccole

sia di donne giovani, in cui la ghiandola è come attaccata alla parete toracica, sia di donne anziane, in cui la ghiandola è piccola e molto densa per un processo di sclerosi involutiva. In tali casi è difficile eseguire un'adeguata compressione della mammella che, se è molto utile per una mammografia, è addirittura indispensabile per l'esame xeromammografico.

In definitiva la xeroradiografia, sotto il profilo diagnostico, non aggiunge nulla di nuovo alla mammografia tradizionale all'infuori del fatto che con essa si riesce a "vedere meglio".

Ecografia

Tale metodo, già usato con successo in ostetricia, viene usato anche in patologia mammaria. Si avvale del principio fisico su cui è basato il radar. Da una piccola sorgente i suoni emessi ad una frequenza di alcuni MHz, vengono mandati nella direzione del corpo da analizzare. Nel loro percorso, ogni volta che essi incontrano la superficie di confine tra una sostanza e un'altra (interfacie), una

piccola quantità di essi viene riflessa, seguendo le leggi fisiche della riflessione e della rifrazione, formando così una “eco” che può venire captata e interpretata.

Nella patologia del seno può essere usato in due maniere: ecografia monodimensionale (A-scan) e bidimensionale (B-scan o ecotomografia). Col primo tipo si riesce a “vedere” solamente lungo una linea, mentre con il secondo, utilizzando il principio tomografico, cioè spostando il trasduttore lungo un arco di cerchio, si riesce ad ottenere un’immagine di tutte le interfacce incontrate nella sezione sottostante la linea di spostamento.

Una particolarità tecnica usata nella rappresentazione grafica della mammella è quella di porre le pazienti in decubito prono con le mammelle immerse nell’acqua. Tale artificio attribuisce alla mammella una sfericità che impedisce la sovrapposizione delle superfici. L’ampiezza dell’eco dipende dalla distanza della sua sorgente dalla stazione ricevente (più la eco è profonda più il segnale sarà debole), dalla densità del tessuto e dalla velocità con cui le onde si propagano

dentro di esso. In particolare il collagene fa sorgere degli echi molto forti, mentre il grasso riduce l'ecogenicità. La pelle è la struttura più ecogenica ed è quella che possiede la "lucentezza massima" (Rubin e Coll. 1979).

Tale metodo, completamente innocuo, può essere usato tranquillamente nelle indagini di massa e soprattutto nelle pazienti ad alto rischio per controlli sequenziali nel tempo. Esso assume un notevole valore diagnostico, ma deve essere considerato sempre un'indagine complementare all'esame clinico, spesso alla mammografia e talvolta alla termografia. L'ecografia, associata alla palpazione, permette di riconoscere con esattezza il 91% delle lesioni benigne, l'83% delle neoformazioni maligne e il 92% delle displasie; mentre tali dati diventano rispettivamente del 96%, del 87% e del 100% nel caso che alle su esposte metodiche si associ anche la mammografia (Amici e Coll., 1978).

Termografia

È la rappresentazione fotografica della temperatura cutanea di ampie zone

dell'organismo e, nel caso particolare della mammella, la rilevazione della temperatura di tutta la parete toracica anteriore. In base a ciò si riesce ad identificare zone più calde rispetto ad altre.

È noto che un tumore possiede, in generale, un metabolismo molto spiccato ed una neo vascolarizzazione molto ampia. È stato dimostrato che la temperatura del sangue venoso che lascia il tumore è maggiore di quella del sangue arterioso che giunge al tumore; ciò prova che quest'ultimo è più caldo del tessuto circostante. Si determinerà perciò una diffusione di calore dalla zona neoplastica alle strutture circostanti. L'ipertermia cutanea rilevata termograficamente è dovuta a questo fenomeno, il quale, per attuarsi ed essere rilevato richiede le seguenti condizioni: che il tumore sia sufficientemente esotermico, che non sia troppo profondo (al di sotto degli 8 cm dalla cute è improbabile che un focolaio termico giunga a manifestarsi come area calda), che i tessuti circostanti abbiano un buon potere di trasmissione del calore, che la cute sia in grado di emettere il calore

ricevuto e che vi sia un adatto rilevatore di tale ipertermia. In queste condizioni viene da pensare che, ogni volta che si rilevi un'ipertermia cutanea localizzata in una zona precisa di una mammella in confronto a zone limitrofe o a zone simmetriche contro laterali, si possa parlare di tumore. Purtroppo tale conclusione non può essere definitiva perché numerosi processi patologici, anche non neoplastici, possono determinare ipertermia cutanea, come avviene ad esempio per gli ascessi, la mastiti, i galattoceli, le galattoforiti, le citonecrosi, le cisti a crescita rapida, ecc.. Sono questi i falsi positivi di tale metodo, che, secondo Spitalier e Amalric (1976) inciderebbero per circa il 10% dei termogrammi positivi. Per contro si può verificare che l'ipertermia non si evidenzia in presenza di un processo neoplastico maligno. Tali sono i casi di tumori molto profondi o di carcinomi cosiddetti "freddi" (per potenza calorica insufficiente a raggiungere la superficie cutanea), o in caso di cattive relazioni termiche fra tumore e cute (come avviene se il ritorno venoso è profonda anziché superficiale, o quando il tessuto adiposo

è abbondante). Può verificarsi, inoltre, che il termogramma sia negativo anche per cattiva ricezione del segnale termico, in seguito a difetti del sistema di rilevamento, o per in capacità della cute ad emettere il calore, come avviene nel caso di dermatosi, eczemi, ulcerazioni, croste, residui di pomate, eccessiva pelosità. Sono questi i falsi negativi che, pur usando tutti gli accorgimenti, non sono inferiori al 9% (Spitalier e Amalric, 1976). In base a ciò si deve concludere che la termografia non deve essere ritenuta un esame a sé stante ma un valido contributo alla clinica ed all'indagine radiologica.

Transilluminazione o diafanoscopia

Tale tecnica, non recente (Cutler, 1929), ma che da alcuni anni è stata validamente riproposta (Gros e Coll. ,1972), consiste nella visione della mammella mediante una sorgente luminosa posta al di là di essa rispetto all'osservatore: la luce attraversando la ghiandola, è arrestata o variamente attenuata dalle diverse strutture normali o patologiche in essa contenute e il reperto che si ottiene è co-

stituito da zone di trasparenza e da zone di opacità più o meno accentuate.

La sorgente luminosa è data da una lampada a luce molto intensa, ma fredda grazie ad un efficace sistema di raffreddamento, di lunghezza d'onda dai 600 agli 800 millimicron (nano metri), ottenuta con l'impiego di particolari filtri che eliminano le radiazioni infrarosse, le ultraviolette e le blu che, diffondendo nel tessuto che attraversano, vengono assorbite producendo calore.

L'esame si esegue al buio o con una tenue luce. Con una mano si pone la sorgente di luce sotto la mammella mentre con l'altra la si comprime. Si esegue dapprima una visione d'insieme e poi si valuta la trasparenza settoriale.

Come già detto, tale esame fornisce un reperto di ombre di diversa intensità, ma non permette di tracciare uno schema semeiologico con la possibilità di porre una diagnosi differenziale fra le varie affezioni, per cui esso non può essere considerato come sostitutivo di altri esami strumentali, ma solamente un aiuto complementare di essi. Tuttavia Di Maggio (1978) afferma che i fibroadenomi

si evidenziano come ombre a contorni netti nel 85% dei casi, mentre le neofor-
mazioni maligne come opacità a contorni sfumati nel 97%. Il reperto di zone di
iper trasparenza permette, senza ombra di dubbio, di escludere un carcinoma,
mentre il reperto di una opacità intensa non permette, da solo, di affermarne la
presenza. Tale immagine diafanoscopica, infatti, può essere ottenuta anche in
caso di flogosi acuta o di trauma della mammella.

Elemento importante a favore della transilluminazione è che essa permette di
apprezzare bene le opacità in mammelle radiologicamente dense e nelle mam-
melle operate, con irregolarità delle strutture adiacenti alla cicatrice chirurgica,
nelle quali l'esame clinico e mammografico possono essere dubbi.

Pertanto tale metodo diagnostico, innocuo, di facile esecuzione e relativamen-
te poco costoso, occupa un suo posto nella diagnostica delle malattie della mam-
mella, purché non venga scisso da altri più comuni mezzi di indagine.

Biopsia

L'esame istologico della neoformazione, o di un suo frammento, asportati chirurgicamente, rappresenta il passo conclusivo dell'iter diagnostico; esso è certamente più attendibile delle metodiche diagnostiche sopra esposte e al tempo stesso più ricco di informazioni, potendo non solo stabilire la benignità o malignità del tessuto in esame, ma anche di precisarne il tipo istologico.

Com'è noto, l'esame istologico sul pezzo da biopsia può essere eseguito con tecnica normale di fissazione e colorazione, oppure con tecnica "estemporanea". In quest'ultimo caso è possibile conoscere il risultato dell'esame entro 20-30 minuti, vale a dire dopo una breve attesa intra operativa; in caso di lesione maligna, sulla paziente mantenuta anestetizzata può essere poi eseguita la mastectomia radicale nella stessa seduta operativa, con evidente vantaggio per la paziente, purché essa sia stata preventivamente preparata dal punto di vista psicologico a questa eventualità.

Tali considerazioni inducono la gran parte dei chirurghi a preferire l'esame istologico estemporaneo a quello normale, il quale comporta un tempo d'attesa di vari giorni tra prelievo bioptico ed eventuale intervento demolitivo.

In taluni casi, comunque, si può essere costretti a servirsi della tecnica normale, vuoi per indisponibilità in loco di un esperto istologo, come può avvenire in piccoli Ospedali, vuoi perché l'esame estemporaneo ha dato risultati dubbi, che vanno approfonditi con ulteriori colorazioni e sezioni multiple.

Si è molto discusso se la escissione per biopsia di un nodulo carcinomatoso, non seguita dalla mastectomia immediata, rappresenti un maggior pericolo per la paziente, nel senso che l'intervento bioptico favorisca la metastatizzazione.

Numerosi sono ormai i lavori che, con studi su base statistica, escludono tale pericolo. M. V. Paters (1967), per esempio, in uno studio condotto su varie centinaia di carcinomi mammari in stadio I° e II°, afferma che "una preliminare biopsia per escissione non deve essere considerata un rischio".

GENERALITÀ SULLA BIOPSIA PER AGOASPIRAZIONE

Occorre innanzi tutto precisare che la biopsia per agoaspirazione è da tenere distinta da altre due tecniche in qualche modo analoghe, e cioè lo svuotamento di cisti mediante agoaspirazione e la biopsia con grassi aghi costruiti in modo da prelevare veri e propri frammenti del tumore.

Nella biopsia per agoaspirazione, con ago fine, questo porta all'esterno qualche goccia di liquido prelevato nel contesto del tumore: su tali gocce, strisciate su un vetrino, fissate e colorate, viene eseguita la ricerca di cellule tumorali, ottenendo una diagnosi citologica.

Lo svuotamento di cisti con agoaspirazione viene effettuato con gli stessi aghi e siringhe del metodo precedente, ottenendo di solito alcuni cc di liquido contenente cellule in sospensione; prima della colorazione è necessario filtrare quest'ultimo su filtro millipore o centrifugarlo con l'ultra centrifuga. Si tratta anche in questo caso di un metodo citologico. La vera e propria agobiopsia viene ese-

guita con appositi grossi aghi da biopsia, tipo Silvermann, Biocut, ecc., coi quali si prelevano veri e propri frammenti di tumore. Si tratta dunque di un metodo col quale si ottiene una diagnosi istologica. Dato il maggior calibro dell'ago, sono qui necessarie sia l'anestesia locale, che l'incisione preliminare della cute con la punta del bisturi: manovre, entrambe, di cui si suole fare a meno nella biopsia per agoaspirazione.

Quest'ultima tecnica, sviluppatasi largamente solo negli ultimi due-tre decenni, è peraltro di origine non recente: già nel 1921 Guthrie la usava per i linfonodi; dal 1926 Martin ed Ellis la impiegarono largamente come mezzo diagnostico per tumori solidi di vari organi, come linfonodi, mammelle, ghiandole salivari, prostata, polmone ed altri. Nel 1934 essi pubblicarono già una casistica comprendente 1405 diagnosi citologiche ottenute con l'agoaspirazione.

Da allora i contributi casistici apparsi nella letteratura sono stati numerosi e per lo più decisamente favorevoli all'uso della biopsia per agoaspirazione, che viene

presentata come una tecnica semplice, poco costosa, rapida, sicura, di frequente indicazione e con un buon indice di affidabilità.

La semplicità di esecuzione ed il basso costo sono intuibili già dalla definizione che più sopra si è data della biopsia per agoaspirazione: la descrizione dettagliata della tecnica di esecuzione e del modestissimo strumentario occorrente, che faremo tra poco, confermeranno tali pregi.

Per quanto riguarda la rapidità di esecuzione, si può calcolare che il tempo necessario si aggiri in media sui 30 minuti, dall'allestimento dello strumentario fino alla lettura dei vetrini.

Obiezioni sono state mosse alla sicurezza del metodo, temendosi di determinare con esso una disseminazione di cellule neoplastiche nei tessuti sani circostanti il tumore, lungo il tragitto dell'ago: la stessa obiezione, insomma, che è stata avanzata da più parti nei confronti della biopsia chirurgica e che successivamente è stata riconosciuta infondata, purché vengano seguite certe regole tecni-

che. Anche per l'agoaspirazione esistono analoghe dimostrazioni. Già Martin ed Ellis (1934) affermarono che il pericolo di disseminazione con l'agoaspirazione è minore che con la biopsia aperta. Robbins e Coll. (1954) e, successivamente, Berg e Robbins (1962) dimostrarono statisticamente, seguendo per 15 anni un gruppo di oltre 1400 mastectomizzate, che non vi erano diversità di sopravvivenza in quelle trattate previamente con agoaspirazione, rispetto alle non trattate.

Per quanto concerne le indicazioni, la biopsia per agoaspirazione non ha, in generale, alcuna controindicazione: essa viene usata in ogni tipo di tumore mammario ed è particolarmente preziosa nei casi di mastite carcinomatosa o nei tumori avanzati, destinati all'irradiazione, dove una biopsia chirurgica è un atto eccessivo e non privo di pericoli.

Ovviamente, vi sono fattori che influenzano le possibilità di riuscita dell'agoaspirazione. Una "massa" di grande volume e collocata superficialmente è più facile da aspirare che non una massa piccola e collocata profondamente in una

grande mammella. Se il tumore ha un diametro minore di 1 cm e non è molto superficiale, l'agoaspirazione ha probabilità di riuscire solo se è praticata da persona molto esperta del metodo. L'abilità del medico che compie l'aspirazione è dunque molto importante, così come lo è la familiarità del patologo con gli aspetti citologici dei vari tumori mammari. Winship (1969), Zajdela e Coll. (1978) ed altri hanno perciò sostenuto la necessità che l'agoaspirazione venga effettuata dal patologo stesso che esaminerà il vetrino: egli potrà così rendersi conto di persona dell'aspetto clinico del tumore e della sua durezza; d'altra parte, conoscendo la quantità di materiale necessaria all'allestimento di buoni vetrini, sarà in grado di insistere, se necessario, nell'agoaspirazione, senza accontentarsi del primo prelievo ottenuto.

L'indice di affidabilità della biopsia per agoaspirazione dipende anzitutto dalla possibilità o meno di ottenere agoaspirati citologicamente significativi, cioè realmente provenienti dall'interno del tumore e non eccessivamente inquinati di san-

gue, i cui elementi figurati possono altrimenti mascherare nello striscio le cellule tumorali. Già abbiamo accennato agli elementi obbiettivi (dimensioni e profondità del tumore) e soggettivi (abilità del medico che esegue l'agoaspirazione), che possono influenzare la significatività dell'esame.

Murad e Coll. (1973) affermano che, nella loro esperienza, circa un quinto dei campioni da agoaspirazione sono risultati non significativi; Hajdu e Coll. (1973) riportano allo stesso proposito una percentuale del 16%, mentre Furnival e Coll. (1975) parlano di un 24,8%. Ovviamente, tali percentuali di campioni non significativi potrebbero diminuire qualora la biopsia per agoaspirazione venisse sistematicamente ripetuta in caso di insuccesso; Zajdela e Coll. (1978), che eseguono sempre due prelievi in due aree tumorali diverse, hanno soltanto il 6% di casi non significativi.

Una volta ottenuti vetrini significativi, cioè sufficientemente ricchi di cellule leggibili, il risultato dell'esame citologico può tuttavia essere falsato dal prelievo

mediante agoaspirazione che non ha centrato la parte più importante di una lesione complessa: per esempio, nel caso di un carcinoma di piccole dimensioni insorto su terreno mastosico, il prelievo può essere caduto sulla più ampia parte mastosica, anziché sul focolaio neoplastico maligno. Si tratta qui, com'è noto, di un inconveniente comune anche alla classica biopsia a cielo aperto, dove pure può capitare di prelevare il frammento in una zona non particolarmente significativa; nella biopsia per agoaspirazione, ove manca il controllo della vista e si esegue un prelievo puntiforme, le possibilità d'incorrere in un tale inconveniente sono evidentemente maggiori. Va dunque sottolineata fin d'ora la possibilità di più numerosi "falsi negativi" nella biopsia per agoaspirazione, rispetto alla biopsia classica per escissione.

I risultati dell'esame citologico, paragonati a quelli del successivo esame istologico di controllo, vengono di solito classificati come "concordanti", "sospetti o dubbi", "falsi positivi" e "falsi negativi". Le percentuali di diagnosi citologiche con-

cordanti con quella istologica in caso di cancro variano abbastanza notevolmente a seconda degli Autori. Per limitarci a qualche dato recente, Winship (1969) riporta una percentuale di casi concordanti del 92%; Furnival e Coll. (1975) riferiscono il 95% circa; Zajdela e Coll. (1978) l'87%; Kern (1979) parla di un 48% di casi concordanti, più un 31% di casi sospetti. I "falsi negativi", per gli stessi Autori sono stati: 7,7% per Winship; 3,8% per Zajdela e Coll.; 21% per Kern. È importante notare che in tutte le statistiche i falsi positivi sono riportati in percentuale bassissima (2 per mille di Zajdela) o sono inesistenti (casistiche di Kern e di Winship).

TECNICA DELLA BIOPSIA PER AGOASPIRAZIONE

Lo strumentario necessario per la biopsia per agoaspirazione si limita essenzialmente ad una comune siringa da 10 o 20 cc, un ago di calibro da 7 a 9 decimi di millimetro e lungo 4 cm, due o tre vetrini per istologia. Per taluni Autori è importante che la siringa sia del tipo Luer-Lock, o abbia una speciale impugnatura che permette la presa con una sola mano (siringa di Franzen); per altri è necessario eseguire previamente un'anestesia locale, incidendo poi la cute con una punta di bisturi, per evitare che l'ago venga contaminato da cellule epiteliali dell'epidermide. Al di là delle preferenze personali, sempre rispettabili, nulla di tutto ciò ci è sembrato mai necessario nella nostra esperienza.

Disinfettata la cute, il tumore viene immobilizzato tra due dita della mano sinistra, mentre la destra introduce fino ad esso l'ago raccordato alla siringa (ovviamente il contrario se l'operatore è mancino). Si aspira quattro o cinque volte manovrando lo stantuffo della siringa, spostando ogni volta un poco la punta

dell'ago, che ovviamente però rimane all'interno del tumore. Prima di estrarre l'ago si lascia ridiscendere lo stantuffo, per evitare che il poco liquido contenuto nell'ago stesso risalga nella siringa, dalla quale sarebbe più difficile recuperarlo.

Il contenuto dell'ago viene spruzzato su uno o meglio più vetrini, strisciandolo come per uno striscio sanguigno, ma lentamente e senza eccessiva pressione, per non traumatizzare le cellule.

Il vetrino può essere fissato mediante semplice essiccamento all'aria, oppure mediante apposito fissativo spray per cito diagnostica.

Le colorazioni più usate sono: Papanicolaou; May-Grünwald-Giemsa; ematosilina-eosina. Nella nostra casistica sono state impiegate le prime due.

CITOLOGIA PATOLOGICA DELLA MAMMELLA

Quando si effettua l'agoaspirazione di una lesione nodulare della mammella, si possono verificare fondamentalmente due condizioni: che la lesione sia di tipo benigno o maligno e che essa sia di tipo solido o a contenuto liquido. Abbiamo già detto che l'aspirazione delle cisti non è considerata biopsia per agoaspirazione. Merita, tuttavia, di ricordare che l'esame citologico del fluido di una cisti può fornire utilissime indicazioni per la diagnosi. In questo lavoro noi non considereremo la citologia delle cisti, tuttavia è bene ricordare che, sebbene molto rari, vi sono tre casi in cui il tumore maligno si presenta come cisti. Il primo è rappresentato dal carcinoma solido con necrosi centrale, del quale esiste una massa residua dopo aspirazione; in questo caso il fluido cistico è torbido, molto scuro, sanguinolento. Il secondo è il carcinoma che si infiltra all'interno di una cisti preesistente. Il terzo è il carcinoma primitivamente intracistico. A questo proposito giova ricordare che il vecchio assioma, che il liquido chiaro aspirato da una cisti è patognomonicamente di

una lesione benigna, mentre quello torbido, sanguinolento e scuro è una prova di malignità, non è più vero. Si possono, infatti, trovare lesioni maligne anche nei liquidi chiari. Tralascieremo, inoltre, di considerare la citologia patologica del materiale proveniente dalla secrezione spontanea o provocata del capezzolo; esporremo, invece le varie situazioni citologiche del materiale proveniente da masse solide, o per lo meno ritenute tali, della mammella.

Ai fini di una corretta e ordinata esposizione distinguiamo le lesioni solide in benigne e maligne. Al primo gruppo appartengono, istologicamente, il fibroadenoma, il papilloma intraduttale, la displasia fibrocistica, l'adenoma con componente unicamente epiteliale, l'adenosi sclerosante, con componente epiteliale e mioepiteliale.

L'esame citologico delle varie lesioni della mammella, al contrario di quello istologico, non permette sempre di fare una sicura diagnosi della natura della lesione. Le lesioni benigne che si riescono a distinguere citologicamente con

una certa sicurezza sono il fibroadenoma, il papilloma intraduttale e la displasia fibrocistica.

Il fibroadenoma si presenta come un grappolo di cellule epiteliali, dotate di una buona coesione fra loro, su un sottofondo pulito. Le cellule sono regolari per forma e misura, cilindriche o cubiche, debolmente basofile, con nuclei piccoli, eccentrici se visti di profilo, centrali se visti di faccia. Il citoplasma è sottile, scarso, uniforme; i nuclei sono regolari, con distribuzione cromatinica omogenea; la membrana nucleare è liscia. Fra le cellule coesive ve ne sono altre sparse ovoidali o a fuso. Tale quadro è patognomonico del fibroadenoma. Nel sottofondo chiaro, pulito, si possono vedere occasionalmente delle cellule schiumose. Esse sono rotonde od ovalari, di variabili dimensioni, con citoplasma vacuolato, con nucleo piccolo, generalmente eccentrico, unico o doppio, o anche multiplo, vescicoloso. In alcuni casi vi è la presenza di cellule mioepiteliali, il cui riscontro istologico le fa appartenere a un cistofibroma filloide o ad una adenosi sclerosante di Stewart.

Tali cellule, che si riscontrano con difficoltà, sono grandi quanto un fibroblasto normale, con citoplasma fusiforme al cui centro vi è un piccolo nucleo rotondo. In questa disposizione citologica si possono vedere degli elementi connettivali, dei fibroblasti e degli istiociti, spesso ridotti allo stato di nuclei nudi rispettivamente allungati o reniformi.

I papillomi intraduttali sono caratterizzati da cellule epiteliali, con buona coesione, disposte in grappoli molto basofili, moriformi. Lo striscio citologico mostra un quadro con sottofondo emorragico. Le cellule possono presentare gradi variabili di atipia, pur rimanendo adese fra loro, con variazioni nella forma e nella misura. Accanto alle suddette formazioni vi sono cellule attaccate l'una all'altra per un estremo, o disposte a rosetta o attorno ad un asse.

La malattia fibrocistica può essere facilmente identificata. Patognomica per tale tipo di lesione è la presenza di cellule apocrine. Esse formano grandi e piccoli raggruppamenti; sono poliedriche con un nucleo di solito piccolo, ma più

grande di quello delle cellule epiteliali dei dotti; il citoplasma è abbondante, ovale, colmo di granuli rossastri; esso assume una colorazione rosso-arancio con il metodo di Papanicolaou.

In tutti questi tipi di lesione descritti può essere presente anche un processo infiammatorio. In tale caso i quadri sopra descritti si arricchiranno di leucociti polimorfonucleati e di istiociti vacuolizzati.

L'esame citologico delle lesioni maligne, il cui materiale è stato ottenuto per agoaspirazione, è abbastanza caratteristico. Le cellule neoplastiche perdono la loro coesione e appaiono singolarmente o in piccoli gruppi dispersi. Accade facilmente che le dimensioni e la forma delle cellule siano alterate. Il rapporto nucleo-citoplasma è pure alterato a favore del nucleo; ciò viene notato anche quando la cellula è piccola. C'è da dire, tuttavia, che questi cambiamenti da soli, in presenza di una buona coesione delle cellule, non sono sufficienti per porre diagnosi di carcinoma. Il citoplasma è scarso, allungato o rotondeggiante, a volte

vacuolizzato; i nuclei possono essere relativamente monomorfi abbastanza regolari, aumentati di volume. La cromatina è disposta a zolle o in masse separate da spazi chiari. Si possono osservare grandi e multipli nucleoli. Zajdela e Coll. (1979) hanno misurato il diametro nucleare delle lesioni maligne. Essi hanno potuto constatare che più il diametro è grande (oltre i 12 micron) e più la prognosi è severa a breve scadenza con comparsa di metastasi. Viceversa la prognosi è più favorevole, con comparsa di metastasi dopo parecchi mesi, nel tumore le cui cellule siano dotate di diametro nucleare piccolo.

È noto che le lesioni benigne hanno un nucleo più piccolo rispetto a quello delle maligne. Tuttavia ci sono tipi di carcinoma il cui diametro nucleare è approssimativamente grande quanto quello delle lesioni benigne. Ciò è la causa più comune di errore nella diagnosi per agoaspirazione.

La presenza di cellule adipose contigue alle cellule tumorali depone per un processo infiltrativo che interessa il grasso mammario. Tale quadro si presenta

con cellule sparse i cui nuclei, ipercromatici, spiccano su un fondo rifrangente dovuto agli adipociti.

Il più delle volte le cellule appaiono su un sottofondo torbido, sporco, ricco di detriti basofili che possono mascherare le cellule neoplastiche. Ciò è dovuto alla frequente presenza, nei tumori maligni, di un'area centrale necrotica, priva di leucociti, caratteristica di quelli invasivi. Per tale motivo la presenza sullo striscio di elementi infiammatori mono e plurinucleati è talora indicativa di lesioni benigne. Uniche eccezioni sono costituite dalla mastite carcinomatosa e dal comedocarcinoma, in cui le cellule infiammatorie possono essere in numero considerevole e possono mascherare il tumore. Tuttavia in questo caso la diagnosi è orientata positivamente dal quadro clinico.

La diagnosi esatta del tipo istologico, mediante agoaspirazione, non è facile ma possibile. L'esperienza insegna che uno scirro si presenta citologicamente con poche cellule o pochi nuclei nudi, dando l'impressione di una aspirazione

fallita. In questi casi, tuttavia, è bene ripetere l'aspirazione o ricorrere ad una biopsia operativa.

In definitiva, quindi, i caratteri citologici di una neoformazione maligna sono costituiti dalla presenza di una elevata cellularità dello striscio, con cellule sparse, non coesive, atipiche, pleiomorfe, con nuclei grandi, anisomorfi, ipercromatici, generalmente con un sottofondo sporco, spesso senza cellule infiammatorie.

CASISTICA PERSONALE

La nostra casistica personale consta di 92 casi di varia patologia mammaria; si tratta di 92 osservazioni consecutive, non scelte in base ad alcun criterio.

La biopsia mediante agoaspirazione è stata eseguita con la tecnica sopra esposta ed è stata sempre seguita, a distanza di alcuni giorni, dalla classica biopsia a cielo aperto con relativo esame istologico. L'intervento radicale, quando necessario, è stato eseguito soltanto sulla base dell'esame istologico; quest'ultimo è stato eseguito intraoperatoriamente in ogni caso in cui clinicamente vi fosse un sospetto, anche modesto, di lesione maligna. Per principio non si è voluto prendere in considerazione il risultato della biopsia per agoaspirazione nella stabilire la tattica operatoria, neppure quando esso era nettamente positivo.

Come mostra la Tabella 1, i nostri 92 casi riguardavano sia tumori benigni (23), sia tumori maligni (67), sia lesioni flogistiche mammarie (2).

In 10 casi (10, 8%) l'agoaspirazione non ha permesso di ottenere strisci signi-

ficativi dal punto di vista citologico, sia per assenza o estrema scarsità di cellule tumorali, sia per presenza eccessiva di sangue, i cui elementi figurati hanno impedito una lettura oncologicamente utile dei vetrini. Di questi 10 casi non significativi, 7 si sono verificati nella prima metà della casistica, 3 soltanto nella seconda metà, forse per una maggior abilità nell'agoaspirazione acquisita nel frattempo dall'operatore. Sei casi di non significatività si sono verificati in tumori maligni e quattro in tumori benigni. Poiché, evidentemente, uno dei fattori che condizionano la riuscita o il fallimento della agoaspirazione è la dimensione del tumore, abbiamo classificato i tumori agoaspirati secondo il TNM, con i risultati

Tabella 1 Tipi di patologia mammaria rappresentati nella casistica personale.		
TUMORI BENIGNI	23	25,0%
TUMORI MALIGNI	57	72,8%
FLOGOSI	2	2,2%
TOTALE	92	100%

Tabella 2 Classificazione dei tumori agoaspirati secondo la loro dimensione (sistema TNM).				
T1	T2	T3	T4	NON CLASSIFICATI
9 casi (10,7%)	37 casi (44,05%)	17 casi (20,24%)	21 casi (25,00%)	8 casi

esposti nella Tabella 2.

Per quanto riguarda l'attendibilità del risultato citologico, si è ritenuto opportuno esprimerla in Tabella 3 classificando i casi in "concordanti" rispetto al risultato istologico, quando i due risultati indicavano concordemente la benignità o malignità del tumore, oppure concordemente indicavano una lesione flogistica. Casi "dubbi" sono quelli in cui la definitiva diagnosi istologica era stata sospettata dal citologo, senza però giungere con i suoi mezzi alla certezza diagnostica; "falsi negativi" sono i casi, tutti di tumori maligni, in cui il risultato citologico era stato di non malignità.

Non vi è stato nella nostre casistica alcun “falso positivo”, cioè alcun caso di patologia mammaria benigna erroneamente diagnosticato come maligno dal citologo.

Come indica la Tabella 3, su un totale di 82 casi citologicamente significativi, una diagnosi concordante è stata ottenuta mediante agoaspirazione nel 81,70% dei casi, mentre nel 9,76% la citologia poté soltanto sospettare la definitiva dia-

Tabella 3 Attendibilità della diagnosi citologica confrontata con quella istologica negli 82 casi citologicamente significativi.			
DIAGNOSI ISTOLOGICA	DIAGNOSI CITOLOGICA		
	concordante	dubbia	fals. negativa
TUMORI BENIGNI 19	19 (100%)	----	----
TUMORI MALIGNI 61	46 (75,4%)	8 (13,11%)	7 (11,48%)
FLOGOSI 2	2 (100%)	----	----
TOTALE 82	67 (81,70%)	8 (9,78%)	7 (8,54%)

gnosi istologica e nel 8,54% dei casi il risultato citologico fu falsamente negativo.

Alcuni esempi di carcinomi diagnosticati come tali all'esame citologico (e poi confermati all'esame istologico) sono documentati nelle figure 1, 2, 3, 4, 5.

In 21 casi su 80 (sono esclusi per ovvi motivi i 2 casi di flogosi) la citologia giunse a formulare con certezza, non soltanto una diagnosi generica di benignità o malignità del tumore, ma anche una diagnosi specifica di istotipo (Fig. 6, 7, 8).

L'agoaspirazione è stata sempre praticata pungendo una sola volta il tumore in un suo punto clinicamente più significativo o semplicemente più accessibile.

La manovra, praticata senza anestesia, è stata sempre ben accettata e tollerata dalle pazienti. Non è stato osservato alcun ematoma clinicamente evidente dopo l'agoaspirazione.

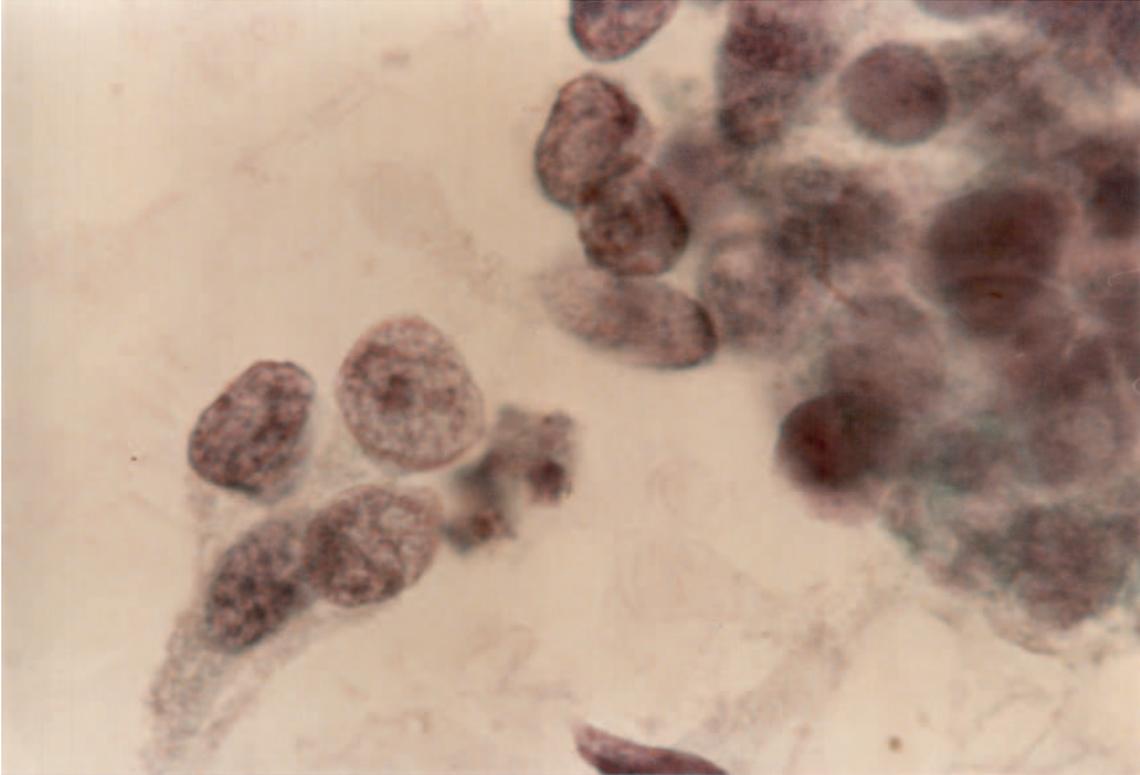


FIG. 1 CARCINOMA LOBULARE INFILTRANTE: elementi atipici di piccola taglia , con citoplasma scarso ad elevato rapporto N/C, talora nucleolati. PAP (400 x)

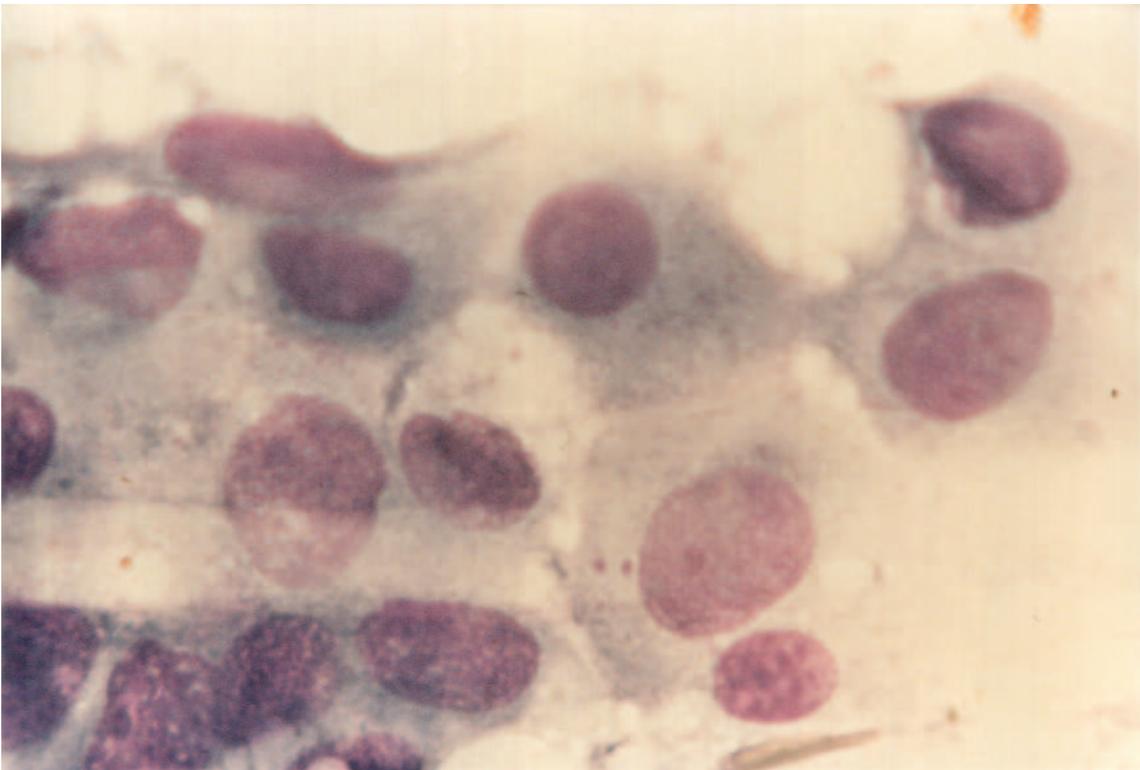


FIG. 2 CARCINOMA GELATINOSO: cellule non coesive, polimorfe, dotate di citoplasma ampio, talora vacuolizzato. M. G. G. (400 x)

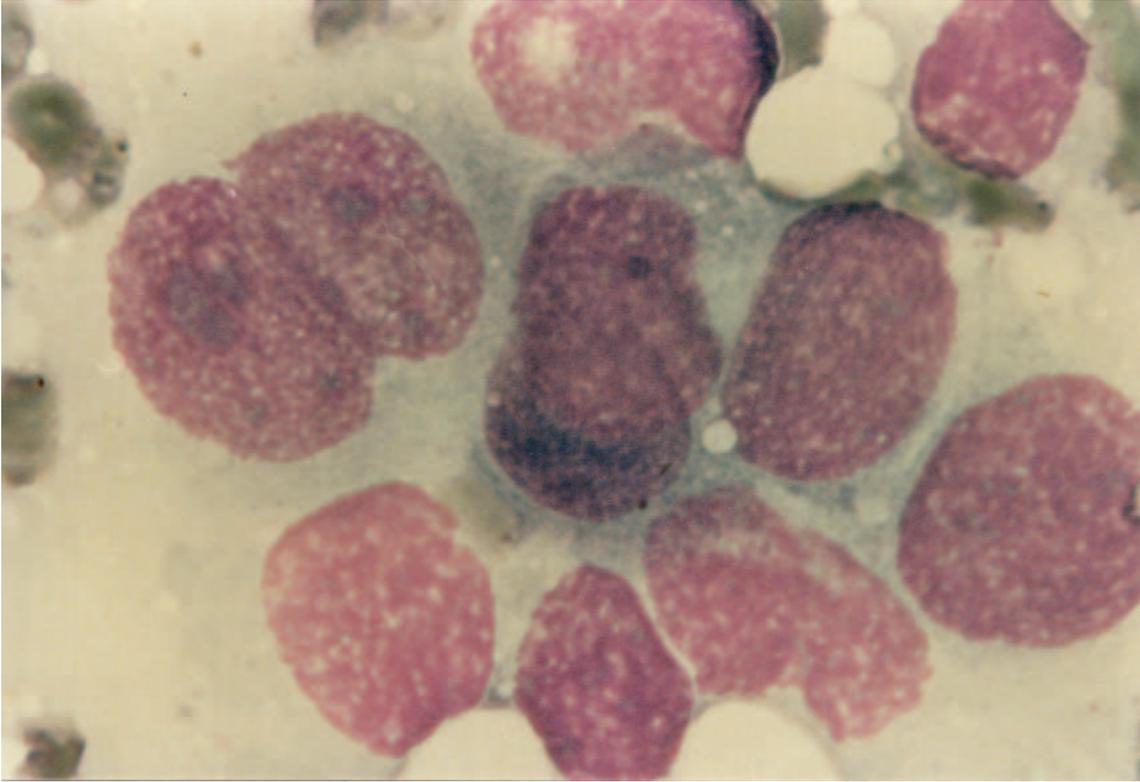


FIG. 3 COMEDOCARCINOMA INFILTRANTE: voluminosi elementi atipici ad elevato rapporto N/C, dotati di nuclei assai polimorfi, talora macro e multi nucleolati. M. G. G. (1000 x)

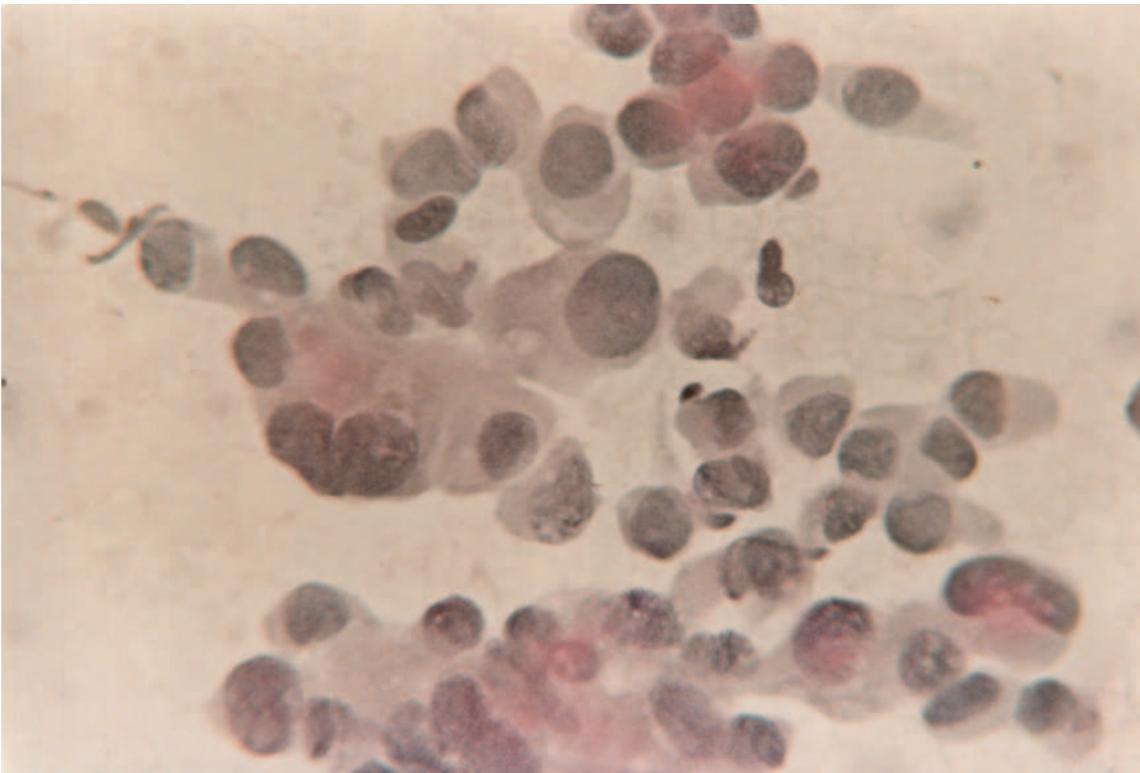


FIG. 4 CARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE: lembi epiteliali atipici, dotati di nuclei polimorfi, fortemente ipercromici. PAP (400 x)

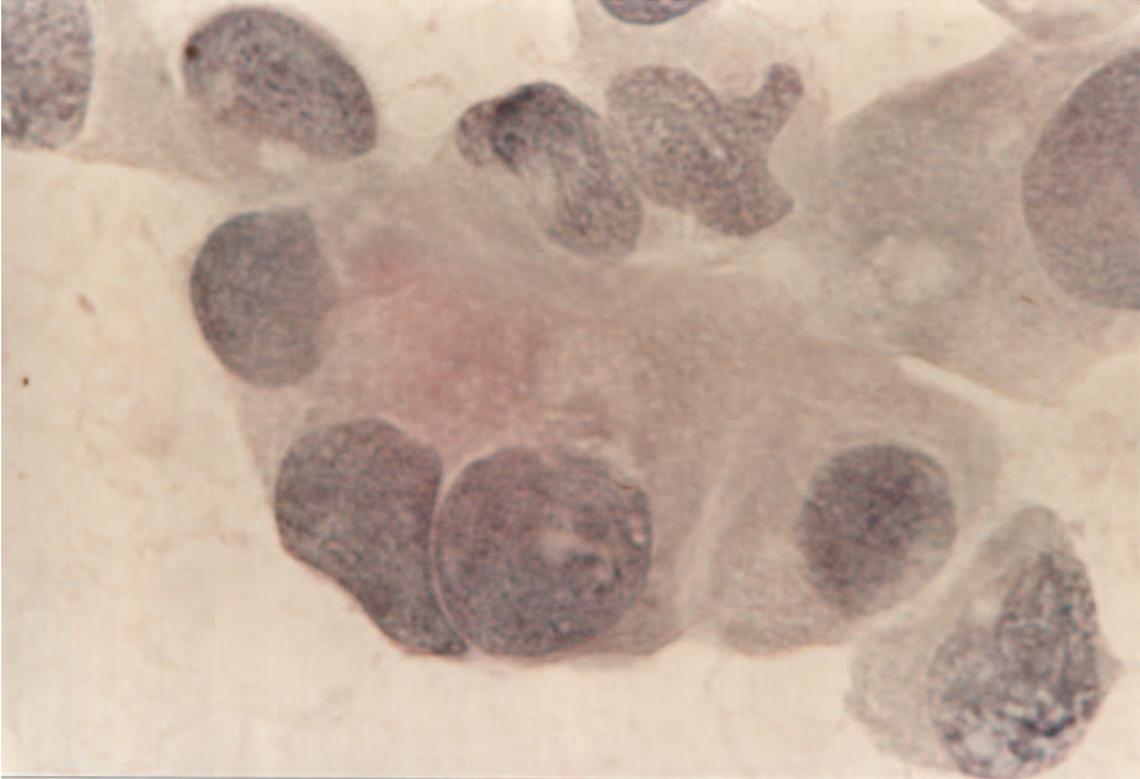


FIG. 5 CARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE: particolare della precedente, da cui risultano evidenti la marcata ipercromia ed il polimorfismo dei nuclei. PAP (1000 x)

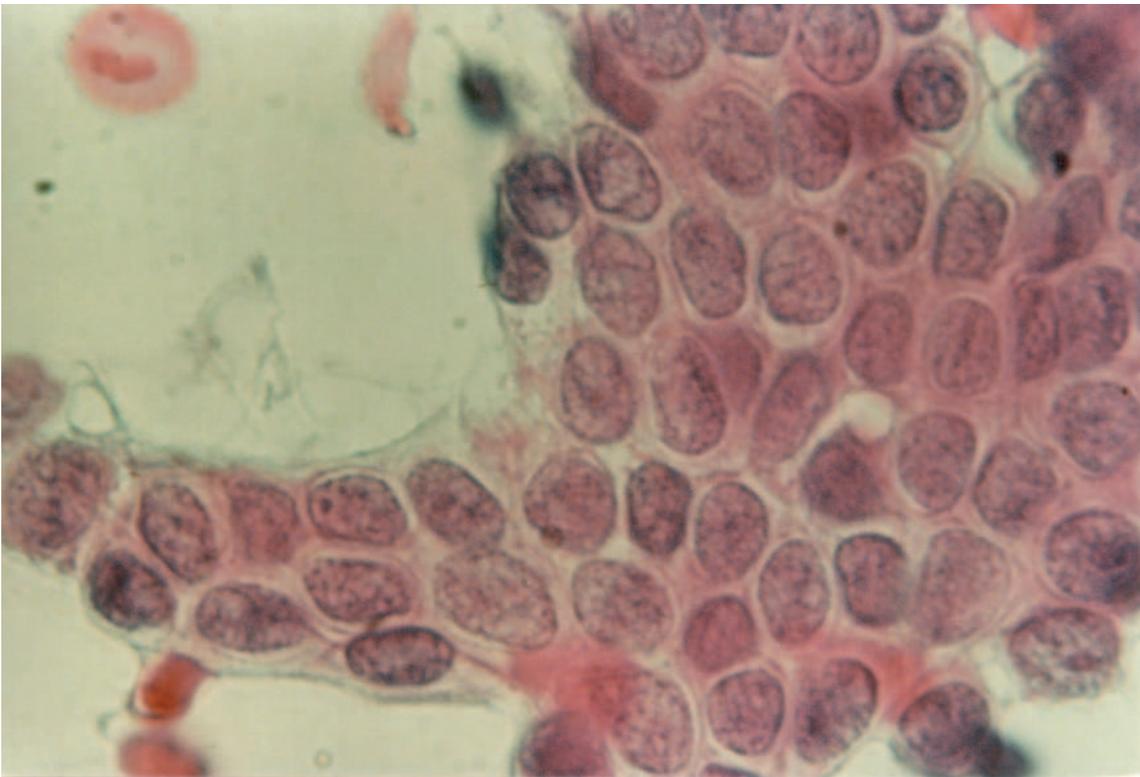


FIG. 6 FIBROADENOMA: lembo epiteliale costituito da cellule isomorfe, notevolmente coesive, disposte su un unico piano. PAP (400 x)

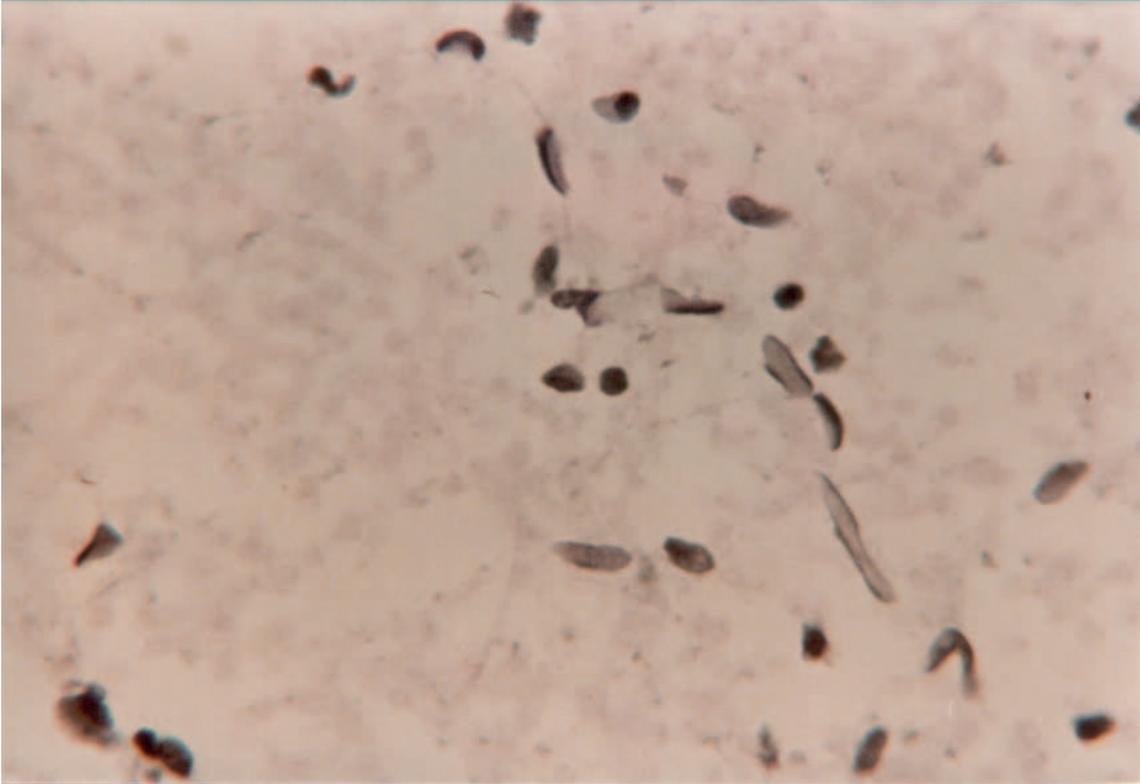


FIG. 7 FIBROADENOMA GIGANTE: sparsi elementi stromali, con nuclei nudi cortofusati, inseriti in una matrice amorfa. PAP (100 x)

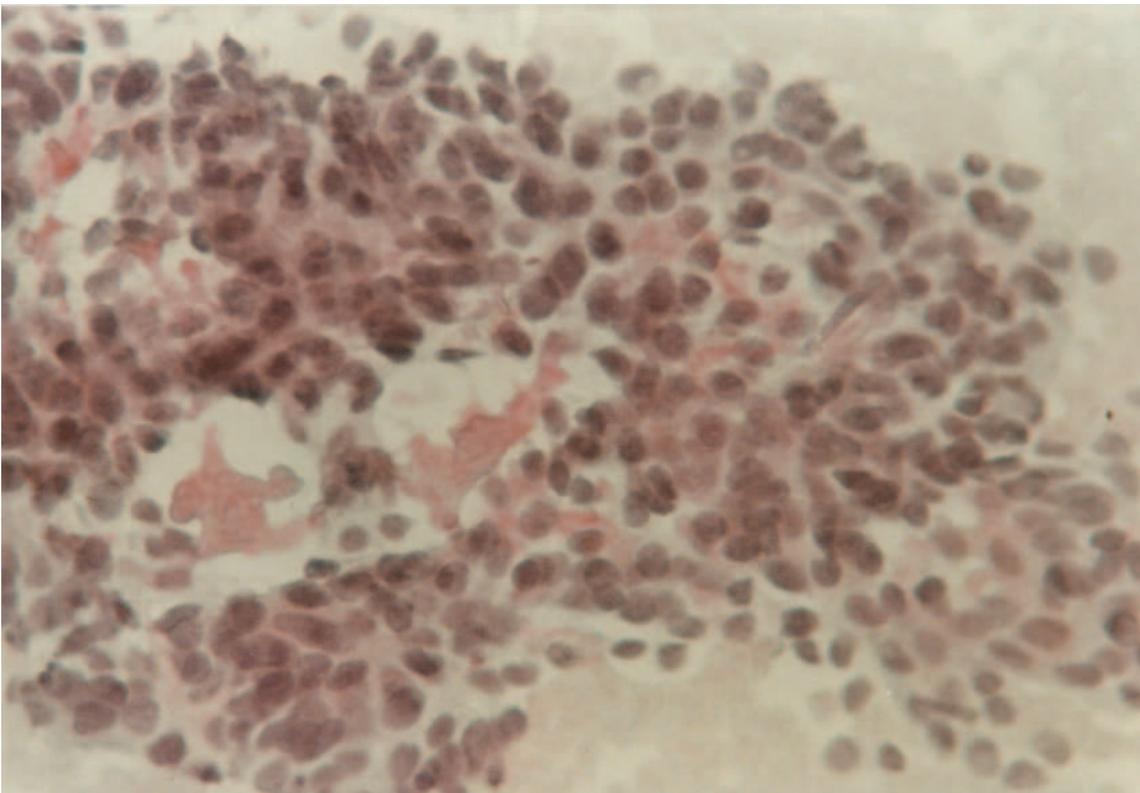


FIG. 8 CARCINOMA PAPILLARE INFILTRANTE: voluminosi aggregati di cellule atipiche, piuttosto monomorfe, talora disposte a formare papille attorno a piccoli lumi otticamente vuoti. PAP (250 x)

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Lo scopo di questo lavoro, come premesso nell'introduzione, era di controllare i limiti di applicabilità della biopsia per agoaspirazione, nonché l'attendibilità dei suoi risultati: attraverso un paragone con l'esame istologico mediante biopsia classica a cielo aperto, si mirava a cercare di stabilire, al limite, se la più semplice biopsia per agoaspirazione non potesse rappresentarne un valido metodo alternativo.

Dai risultati sopra esposti emerge chiaramente che la biopsia per agoaspirazione è un metodo diagnostico semplice, rapido, privo di inconvenienti, potenzialmente applicabile a tutte le lesioni mammarie. I suoi limiti sono legati essenzialmente al prelievo che riguarda una zona della lesione di estensione poco più che puntiforme. Ciò comporta, da un lato, il pericolo che il materiale ottenuto non sia utile ai fini citologici, cioè non sia significativo; dall'altro la possibilità che il prelievo cada su una zona di minor importanza diagnostica nell'ambito di una lesione

complessa, dando luogo, per esempio, ad una risposta citologica falsamente negativa pur in presenza di un carcinoma.

La prima di queste due eventualità si è verificata nella nostra casistica in 10 casi su 92: il fatto che di questi 10 casi, 7 fossero compresi nella prima metà della casistica e solo 3 nella seconda metà, sta ad indicare che l'inconveniente, se non eliminabile, è quanto meno numericamente riducibile attraverso una più abile manualità nel prelievo. Occorre infatti, una volta che l'ago è penetrato all'interno della massa tumorale, non limitarsi ad eseguire una o più aspirazioni nello stesso punto, bensì varie aspirazioni spostando l'ago in varie direzioni: con un simile accorgimento, i rischi di avere prelievi non significativi si riducono certamente. Lo stesso scopo si può ottenere anche pungendo il tumore in due punti diversi, con spostamenti di direzione dell'ago in ciascuno di essi, come fanno Zajdela e Coll. (1978). Riteniamo che con tali accorgimenti il numero dei prelievi non significativi possa senz'altro ridursi al 5-6%, come riportato da questi ultimi Autori.

Gli stessi accorgimenti possono pure ridurre, ma non eliminare, la possibili-

tà sopra accennata di eseguire il prelievo in una zona poco significativa di una lesione complessa, trascurando la zona più significativa: in due dei nostri falsi negativi, per esempio, l'esame citologico diede reperto di mastopatia fibrocistica, mentre quello istologico dimostrò la presenza di un carcinoma in terreno di mastopatia fibrocistica.

L'attendibilità del metodo espressa dalla percentuale di risultati citologici concordanti con quelli istologici, è risultata complessivamente del 81,70%. Il restante 18,30%, composto da casi citologicamente sospetti o falsamente negativi, rappresenta evidentemente un margine d'errore molto ampio, e che sarebbe francamente inaccettabile, se non fosse controbilanciato in certo modo dall'assenza di falsi positivi. Quest'ultimo dato è estremamente interessante, anche se la sua importanza è un po' sminuita dalla relativa esiguità della nostra casistica; in letteratura, però, anche su casistiche assai più ampie, i falsi positivi sono sempre risultati rarissimi. Zajdela e Col. (1978) su 1262 casi di tumori benigni ed infiammatori hanno avuto il 2 per mille di falsi positivi.

L'attendibilità del metodo è dunque condizionata, sia da un'importante percentuale di falsi negativi, sia da una bassissima percentuale di falsi positivi. Questi ultimi, benché numericamente ridottissimi, ci sembrano più dei primi costituire il vero punto debole della metodica. È evidente, infatti, che un falso positivo può portare a decisioni terapeutiche che l'esame istologico del pezzo asportato farà amaramente rimpiangere; mentre una negatività citologica, conoscendo i limiti sopra accennati del metodo biotico per agoaspirazione, dovrà semplicemente indurre a spingere l'indagine diagnostica un po' più oltre, e cioè alla biopsia per escissione. Il metodo conserverà pur sempre il vantaggio di fornire in oltre l'80% dei casi, una diagnosi esatta, acquisita con un'indagine rapida e ben accetta alle pazienti.

Merita di essere segnalato che, in un certo numero di casi (21 su 80 nella nostra casistica, pari al 28%), la biopsia per agoaspirazione ha potuto fornire, non soltanto la diagnosi generica di tumore benigno o maligno, ma anche la diagnosi di istotipo: vedansi le figure 6,7,8.

Anche qui non è inverosimile supporre che la migliore tecnica di prelievo ed una più collaudata esperienza interpretative del citopatologo possano sensibilmente aumentare il valore del metodo anche nella diagnosi di istotipo tumorale.

In conclusione, la biopsia per agoaspirazione ci sembra una tecnica che, per la sua semplicità di esecuzione e per l'elevata affidabilità dei risultati, merita di essere inserita di routine accanto ai mezzi diagnostici classici per la patologia mammaria, che abbiamo elencati all'inizio; la presenza di sia pur rarissimi falsi positivi, impedisce però di considerarla come metodo alternativo alla classica biopsia per escissione. Quest'ultima, a nostro parere, andrà quindi eseguita prima di decidere la mastectomia. Ma il conoscere preventivamente il risultato dell'esame citologico su agoaspirato rappresenterà certamente un vantaggio, sia dal punto di vista della preparazione psicologica della paziente che da quello organizzativo.

RIASSUNTO

Dopo una rassegna dei mezzi diagnostici attualmente utilizzati in patologia mammaria, viene presentata una casistica di 92 osservazioni consecutive, comprendenti flogosi, tumori benigni e tumori maligni della mammella, nelle quali è stata eseguita biopsia per agoaspirazione. Il confronto dei dati citologici così ottenuti con quelli istologici relativi alle biopsie per escissione, successivamente eseguite nei medesimi casi, ha dimostrato l'81,70% di risultati concordanti, mentre nel 9,76% dei casi la citologia consentì soltanto di sospettare la definitiva diagnosi istologica e nel 8,54% dei casi essa fu francamente negativa in casi istologicamente diagnosticati come carcinomi.

Non furono osservati casi di "falsi positivi".

Tenendo presenti questi limiti, l'agobiopsia per aspirazione merita di essere inserita nella routine diagnostica mammaria per i suoi pregi di semplicità e rapidità; essa non può tuttavia sostituire la classica biopsia per escissione.

BIBLIOGRAFIA

1. AMICI, F., BUSILACCHI, P., DE NIGRIS, E., GIUSEPPETTI, G. M.: L'ecografia nella patologia della ghiandola mammaria: ruolo attuale e prospettive future. Atti 2° Convegno di Med. Nucleare, Medical Books edit., Palermo, 1978, pag. 175.
2. BERG, J. W., and ROBBINS, G. F.: A late look at the safety of aspiration biopsy. *Cancer*, 15, 826, 1962.
3. CUTLER, M.: Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesion *Surg. Gynec. Obstet.*, 48, 721, 1929.
4. DI MAGGIO, C.: La transilluminazione della mammella: complemento efficace degli esami clinico, mammografico e termografico. Atti 2° Convegno di Med. Nucleare, Medical Books edit., Palermo, 1978, pag. 293.
5. FOSTER, R. S.jr., LANG, S. P., COSTANZA, M. C., WORDEN, J. K., HAINES, C. R., and YATES, J. W.: Breast self-examination practices and breast-cancer

- stage. *New England J. Med.*, 299, 265, 1978.
6. FURNIVAL, C. M., HUGHES, H. E., HOCKING, M. A., REID, M. M. W., BLUMGART, L. H.: Aspiration cytology in breast cancer. Its relevance to diagnosis. *The Lancet*, 2, 446, 1975.
 7. GROS, Ch., QUENNEVILLE, Y., HUMMEL, Y.: Diaphanologie mammaire. *J. Radiol. Electrol.*, 53, 297, 1972.
 8. GREENWALD, P., NASCA, Ph. C., LAWRENCE, Ch. E., HORTON, J., McGARRAH, R. P., GABRIELE, Th., and CARLTON, K.: Estimated effect of breast self-examination and routine physician examinations on breast-cancer mortality. *New England J. Med.*, 299, 271, 1978.
 9. GUTHRIE, C. G.: Gland puncture as a diagnostic measure. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, 366, 269, 1921.
 10. HAJOU, S. I., MELAMED, M. R. : The diagnostic value of aspiration smear. *Am. J. Clin. Pathol.*, 59, 350, 1973.

11. KERN, W. H.: The diagnosis of breast cancer by fine-needle aspiration smears. *JAMA*, 241, 1125, 1979.
12. MARTIN, H. E., ELLIS, E. B.: Aspiration biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.*, 59, 578, 1934.
13. MARTIN, H. E., ELLIS, E. B.: Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann. Surg.*, 92, 169, 1930.
14. MURAD, T. M., SNYDER, M. E.: The diagnosis of breast lesion from cytologic material. *Acta Cytologica*, 17, 418, 1973.
15. PETERS, M. V.: Wedge resection and irradiation. An effective treatment in early breast cancer. *JAMA*, 200, 134, 1967
16. ROBBINS, G. F., BROTHERS, J. H., III, EBERHAAT, W., and QUAN, S.: Is aspiration biopsy of breast cancer dangerous to the patient? *Cancer*, 7, 774, 1954.
17. RUBIN, C. S., KURTZ, A. B., GOLDBERG, B. B., FEIG, S., and COLEBEU-

- GLET, C.: Ultrasonic mammographic parenchymal patterns: a preliminary report. *Radiology*, 130, 515, 1979.
18. SPITALIER, J. M., AMALRIC, R.: Séméiologie thermographique du sein. *Minerva Chirurgica*, 31, 1287, 1976.
19. WINSHIP, T.: Aspiration biopsy of breast cancer by the pathologist. *Am. J. Clin. Path.*, 52, 438, 1969.
20. ZAJDELA, A., DURAND, J. C., BATAINI, P.: L'apporto della citodiagnosi nello studio della patologia mammaria. *Atti 2° Convegno di Med. Nucleare, Medical Books edit., Palermo, 1978, pago 219.*
21. ZAJDELA, A., SARAVIA DE LA RIVA, L., GHOSSEIN, N. A.: The relation of prognosis to the nuclear diameter of breast cancer cells obtained by cytologic aspiration. *Acta Cytologica*, 23, 75, 1979.

