

# Le lesioni clinicamente non palpabili della mammella: aspetti radiologici, fattori biologici e strategia chirurgica



Ann. Ital. Chir., LXXII, 4, 2001

M.F. Arcuni, P. Del Rio, G.M. Conti\*,  
M. Sianesi

Università di Parma  
Istituto di Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti  
d'Organo  
Direttore: Prof.M.Sianesi  
\* Istituto di Radiologia

## Introduzione

L'utilizzo ormai consolidato della mammografia per la diagnosi precoce del carcinoma mammario, supportato da una diffusione sempre più ampia degli screening mammografici, ha determinato un aumento della percentuale di carcinomi mammari individuati come lesioni clinicamente non palpabili (LCNP).

Tali lesioni si presentano come modifiche del parenchima mammario non riscontrabili, per definizione, con l'esame clinico. L'incidenza di LCNP a sospetta malignità si presentava, sino a 2 anni orsono, con un rapporto medio, documentato da biopsia chirurgica, di 3 ad 1, rispettivamente per lesioni benigne e maligne, fino a raggiungere, attualmente, un rapporto di 1:1.

Identificare i criteri radiologici, biologici ed eventualmente chirurgici per decidere quali tra questi quadri siano da considerare candidati verso ulteriori indagini di tipo invasivo è problema estremamente sentito ed attuale ma anche particolarmente complesso. Tutto ciò in considerazione dell'aumentata incidenza di LCNP, dei particolari risvolti psicologici avvertiti dalle pazienti ed infine dalle diverse linee organizzative che tali problemi comportano con ricadute cliniche ed economiche non sempre sovrapponibili.

## Materiali e metodi

Dal 1° gennaio 1993 al 30 settembre 2000 abbiamo sot-

## Abstract

*NON-PALPABLE BREAST LESIONS: RADIOLOGIC FINDINGS, BIOLOGICAL FACTORS AND SURGICAL APPROACH*

*The use of mammography for early detection of breast cancer showed an increased detection of non-palpable breast-lesions (NPBL).*

*The authors evaluate the radiologic findings, the biological factors and the surgical approach, through the personal experience and the literature, for a correct treatment of these lesions.*

**Key words:** Breast cancer, biologic parameters, non palpable lesion.

toposto a specifiche valutazioni clinico-strumentali 255 pazienti, con età media pari ad anni 58.1 (range 34 a. - 82 a.) per patologia mammaria rilevata all'esame semeiologico tradizionale o dopo esame eco-mammografico; in 153 pazienti la diagnosi finale deporrà per carcinoma mentre nelle restanti 102 si tratterà di lesioni benigne, includendo in questo gruppo anche i casi di atipia marcata e per i quali valgono considerazioni diversificate.

Nell'ambito delle pazienti affette da carcinoma mammario 52 su 153 (34%) presentavano quadri mammografici riconducibili a LCNP della mammella sotto forma di distorsioni (17 pz.= 32.7%), opacità di ridotte dimensioni (15 pz. = 28.8%), microcalcificazioni (20 pz. = 38.5%) (Fig. 1).

Per 49 pazienti delle 52 portatrici di LCNP si è proceduto ad esame citologico per agoaspirazione stereotassica/ecoguidata (Fine Needle Ago Biopsy - FNAB); ed in 34 casi su 49 è stata eseguita marcatura sincrona con carbone per via stereotassica. Le rimanenti 3 pazienti sono state indirizzate direttamente verso la biopsia chirurgica per diverse ragioni, comunque accumulate dall'apposizione preliminare di repere metallico.

Sulla base delle risposte citologiche ottenute abbiamo proceduto all'esecuzione di biopsie chirurgiche in 18 casi dei 49 in oggetto, successivamente sottoposte ad ulteriore intervento chirurgico. Le 31 pazienti restanti, una volta acquisita la risposta dell'esame citologico per agoa-

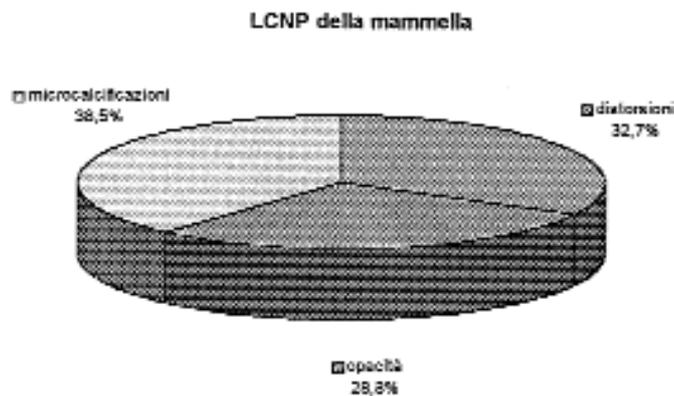


Fig. 1

spirazione, non hanno eseguito biopsia chirurgica in considerazione dell'inequivocabilità della diagnosi citologica per carcinoma, oltre che per le specifiche sedi nell'ambito della ghiandola mammaria (trattavasi molto spesso di lesione non palpabile al centro di uno specifico quadrante e nel contesto di mammelle di piccole dimensioni).

Gli interventi eseguiti, nel complesso delle 52 pazienti in osservazione, sono stati così ripartiti: 11 quadrantectomie senza cavo ascellare (in considerazione di linfonodo sentinella negativo per diffusione metastatica; età avanzata; diagnosi citologica di carcinoma in situ); 15 quadrantectomie associate all'asportazione di linfonodo sentinella; 16 quadrantectomie associate a svuotamento del cavo ascellare; 10 mastectomie sec. Madden con svuotamento del cavo ascellare. Segnaliamo, nell'ambito di questa casistica, la presenza di 2 pazienti con carcinoma mammario sincrono bilaterale.

## Discussione

Il riscontro sempre più frequente di LCNP e la loro successiva possibile identificazione come carcinomi mammari, in percentuale pari al 12-30% (1-3), conferma l'attenzione estrema che bisogna rivolgere a tale problema per non eccedere verso biopsie obsolete e, ancora più significativo, non trascurare approfondimenti diagnostici necessari.

Nello studio del miglior percorso terapeutico delle lesioni non palpabili, abbiamo considerato tre componenti fondamentali: la semeiotica radiologica, i fattori biologici, le varie opzioni o strategie chirurgiche.

## Aspetti radiologici

La mammografia è diventata indagine altamente affidabile, specie per fasce di età medio-elevate, indicando elementi di sospetto nell'ordine di pochi millimetri.

L'indagine mammografica, pur possedendo elevata sensibilità (90%), è caratterizzata da una diminuzione della

specificità nello studio delle lesioni pre-cliniche a causa delle dimensioni spesso assai ridotte.

A questo si aggiunge il fatto che il seno è costituito da tessuti molli, con lievi differenze di densità; il sistema visivo umano inoltre non è in grado di distinguere come differenti toni di grigio le diverse densità ottiche effettivamente presenti nel mammogramma poiché la percezione del tono di grigio di ogni singolo punto è pesantemente condizionato dalla luminosità delle strutture che lo circondano ("Effetto Mach"; Legge del Contrasto Simultaneo; "Effetto Snake Illusion").

Emerge pertanto la necessità di integrare le informazioni mammografiche con altri esami strumentali: l'ecografia è senza dubbio il primo esame di complemento e di supporto all'immagine mammografica.

Esame diagnostico che porta un indiscusso contributo ma che, in particolare nelle piccole lesioni non palpabili, anch'esso presenta degli evidenti limiti (4-5).

La sensibilità è inferiore infatti a quella della mammografia (49,2% vs. 72-88%), anche nelle donne giovani; circa il 40% delle lesioni sub-cliniche, evidenziate dalla mammografia, risultano ecograficamente non rilevabili, in particolare quando le piccole opacità nodulari solide si trovano indovate in un parenchima a prevalente componente adiposa.

La ecografia, inoltre, non è in grado di identificare lesioni neoplastiche che si manifestano solamente come focolaio di microcalcificazioni, mentre risulta più facile il riconoscimento di quelle situate all'interno di formazioni ipoecogene. Solo il 76% delle microcalcificazioni documentate con la mammografia sono visualizzate dalla ecografia e la percentuale scende al 31% per cluster microcalcificici inferiori a 10 mm.; anche quando l'impiego di sonde ottimali ad alta risoluzione consente l'individuazione delle microcalcificazioni, non è comunque possibile tipizzarne la natura.

Il richiamare l'utilizzo degli ultrasuoni anche per LNCP è importante poiché un terzo dei carcinomi non palpabili viene diagnosticato in donne con età inferiore ai 50 anni (3-7).

Da rilevare comunque che l'indagine ecotomografica presenta indici di efficacia più elevati in valutazioni di lesioni nodulari rispetto ai casi di distorsione parenchimale o di microcalcificazioni.

Radiologicamente possiamo classificare le lesioni in: opacità, microcalcificazioni e distorsioni (8).

Le *opacità* si possono infatti suddividere in 3 sottotipi, ognuno dei quali è più o meno indicativo di lesione maligna:

– *Circoscritte*: anche se la forma (rotonda, ovale, polilobata) e la densità (elevata, bassa o mista) possono già rappresentare elementi orientativi per l'inquadramento diagnostico, è principalmente l'aspetto del contorno che sarà dirimente per la diagnosi: se netto e regolare indicherà presumibilmente una lesione benigna; se invece sfumato, mal definito, irregolare o spiculato, sarà in favore di lesione sospetta/maligna.

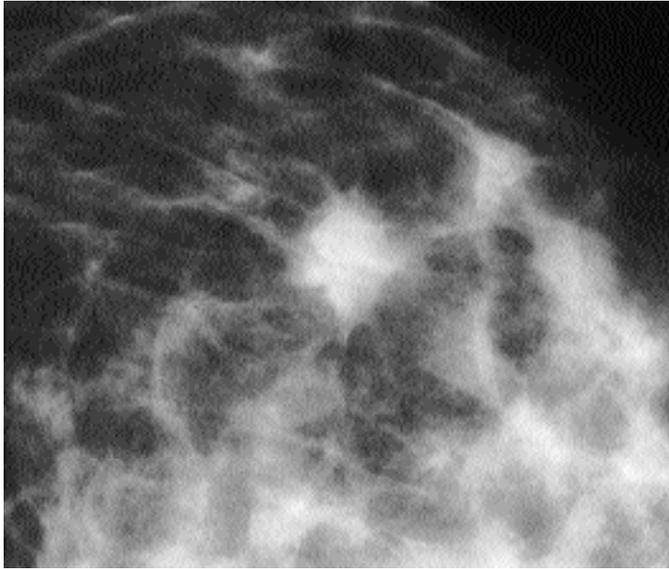


Fig. 2: Opacità stellari.

– *Stellari*: la diagnostica differenziale delle opacità stellari si basa essenzialmente sulle caratteristiche del nucleo centrale e delle spicule radiali (Fig. 2).

La lesione maligna infiltrante presenta un nucleo centrale denso, eventualmente con inclusioni microcalcifiche polimorfe, con spicule radiali altrettanto dense, tozze, di lunghezza proporzionata al nucleo e con la costanza morfologica nelle varie proiezioni; frequente è la correlazione con l'aspetto clinico ed ecografico.

La lesione proliferativa benigna (adenosi sclerosante, esiti traumatici) non possiede nucleo centrale denso, bensì vacuoli trasparenti, con spicule radiali sottili, allungate, raggruppate "a fascio", di lunghezza sproporzionata al

nucleo ed intervallate da strie trasparenti; le calcificazioni, se presenti, sono grossolane e, generalmente, è assente il reperto clinico anche se la lesione è cospicua e superficiale ed il quadro ecografico è incostante.

– *Diffuse*: sono alterazioni più o meno estese della normale radiopacità del parenchima, a volte non ben valutabili per quanto riguarda l'estensione.

Le *microcalcificazioni* originano da un fenomeno di secrezione cellulare o da detriti necrotici sui quali si depositano sali di calcio; sono riscontrabili nel 38.5% circa delle pazienti affette da carcinoma non palpabile, costituendo così uno degli aspetti più significativi della diagnostica strumentale. Fra i segni più importanti della semeiotica mammografica, in particolare per l'elevata percentuale di associazione (50-80%) con le forme maligne in fase pre-clinica, le microcalcificazioni possono essere presenti sia nelle lesioni "in situ" che in quelle infiltranti (9); possono altresì disporsi nel tessuto adiacente sano o coinvolto da processi reattivi (soprattutto il carcinoma lobulare situ), ma anche in alterazioni epiteliali benigne, proliferative e non. Quando si analizzano le microcalcificazioni in assenza di una qualsiasi immagine nodulare, i fattori più importanti da considerare sono: morfologia (granulare o a gittata, perliformi, puntiformi, "a barchetta" misura; densità delle particelle individuate; numero; distribuzione (cluster o ammassi, scattered o sparse, casting o gittate); aspetto del focolaio.

Tutti questi parametri sono fondamentali per localizzare, con precisione, la sede anatomica di origine: duttale (fosfato di calcio; francamente o probabilmente maligne) (Fig. 3); lobulare (ossalato di calcio; probabilmente benigne) (Fig. 4); altro (ad es. vasi sanguigni, sicuramente benigne).

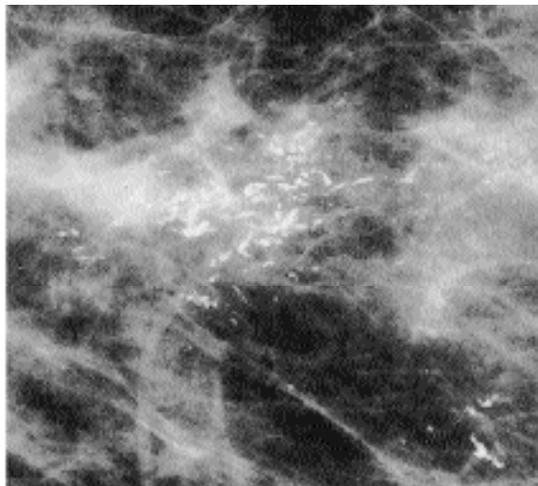
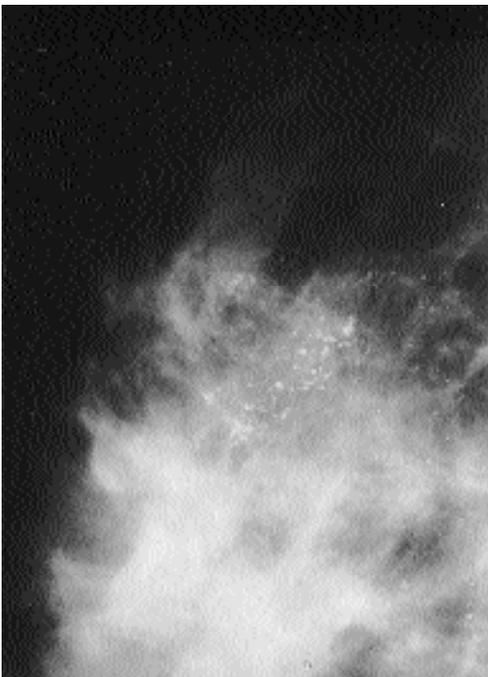


Fig. 3: Microcalcificazione di origine duttale.

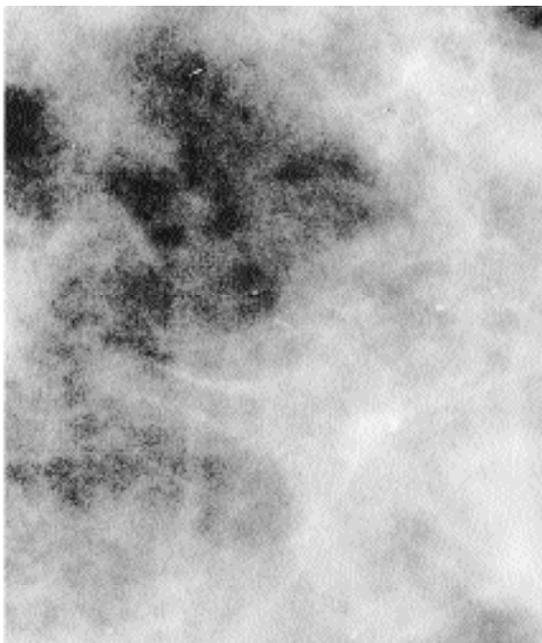
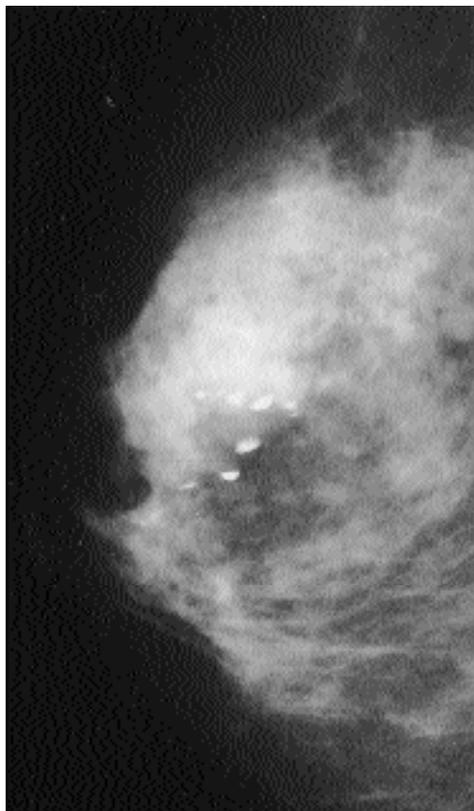


Fig. 4: Microcalcificazione di origine lobulare.



Fig. 5: Distorsione del parenchima mammario "a tenda"

Particolarmente sospette per carcinoma mammario sono le immagini radiologiche caratterizzate da microcalcificazioni con aspetto granulare (valore predittivo per carcinoma pari a circa il 60%) e "a gittata" (valore predittivo per lesioni maligne pari a circa 75-80%).

Di importanza inferiore, ma più insidioso, è il quadro di *distorsione* del parenchima mammario (anche per la maggiore difficoltà diagnostica dell'area da studiare). Rappresenta un segno di lesione frequentemente maligna (spesso identificabile solo attraverso il confronto con la stessa zona della mammella controlaterale): si presenta come un'alterazione del profilo del parenchima, rilevabile sia in sede anteriore che posteriore, con aspetto di deformazione "a tenda" o "a festone" (Fig. 5).

### Aspetti Biologici

Gli aspetti biologici si possono talvolta affiancare come parametri di ausilio a quelli chirurgici, anche se per ora sembrano più utili a definire la prognosi.

Recenti studi hanno validato l'utilizzo dell'esame immunocitochimico, sia su FNAB che sul tessuto della biopsia chirurgica, per lo studio dei recettori (ER) per gli estrogeni ed il progesterone (PgR), dell'antigene di proliferazione cellulare Ki67, dell'espressione dei geni oncosoppressori p53 e bcl-2 e dell'amplificazione-overespressione del gene c-erb B-2/neu (10-14). La possibilità di ottenere queste informazioni al momento della diagnosi può talvolta risultare fondamentale nella scelta della strategia medico-chirurgica (tipo di intervento ed eventuali terapie complementari pre/postoperatorie).

### Strategia chirurgica

Attualmente la chirurgia del carcinoma mammario è chiaramente orientata verso interventi conservativi (es. quadrantectomia) rispetto a quelli demolitivi classici, quali la mastectomia (più o meno allargata).

La necessità di un approfondimento diagnostico pone il chirurgo di fronte a tre possibili opzioni:

– *Esecuzione di FNAB.*

Riteniamo tale metodica utile per offrire una soddisfa-

cente diagnosi differenziale in lesioni benigne, mentre non riteniamo di poter affidare a tale procedura un margine di sicurezza così elevato per una diagnosi citologica tra benignità o malignità, sia per il numero di eventuali falsi negativi, sia per la presenza di prelievi inadeguati (variabile in letteratura tra in 3-34%) (15-16).

L'esame può essere eseguito con diverse modalità, compatibilmente con le caratteristiche della lesione da studiare: a mano libera per noduli palpabili; ecoguidata nelle lesioni di piccole dimensioni, non palpabili, ma visibili con l'esame ecografico; stereotassica per lesioni non palpabili, non visibili all'ecografia.

#### – Esecuzione di *LARGE Core Biopsy*.

Questo esame concorda con quello istologico definitivo in più del 95% dei casi, presentando solo un 2% di falsi negativi, come riportato in letteratura (17-18).

Da eseguire sempre sul pezzo operatorio asportato il controllo radiologico delle microcalcificazioni come conferma dell'avvenuto trattamento ablativo.

#### – *Biopsia chirurgica*.

È tutt'oggi la metodica più usata ed affidabile: si avvale dell'ausilio di marcatura con polvere di carbone che, nella nostra esperienza, riteniamo di maggiore utilità rispetto all'uso del reperi metallico, caratterizzato invece da alcuni svantaggi:

– necessità di eseguire l'esame bioptico in breve tempo dall'apposizione del reperi stesso;

– percentuale non bassa di dislocazione del reperi metallico dopo il posizionamento.

Il tatuaggio con polvere di carbone, al contrario, permette, grazie alla stabilità dello stesso, di ridurre il rischio di una sua possibile dislocazione, di risparmiare durante l'esecuzione della biopsia una quota di parenchima mammario, non dovendo seguire il reperi metallico, ed infine la possibilità di differire anche di qualche giorno la biopsia rispetto alla marcatura (19-21).

A questo riguardo riteniamo che, una volta eseguita la biopsia, sia più prudente ed attendibile aspettare il risultato dell'analisi istologica definitiva della porzione di parenchima mammario asportato rispetto ad un'analisi istologica estemporanea (congelatore). Quest'ultima, a causa delle dimensioni frequentemente ridotte dei prelievi bioptici e dell'assenza dell'apporto istochimico, è meno esauriente, considerando gli attuali criteri di valutazione. Importante, se non indispensabile, il controllo radiologico del pezzo operatorio, da confrontare con il pregresso esame mammografico.

Nella nostra esperienza associamo alla biopsia chirurgica la ricerca e l'asportazione del linfonodo sentinella, considerando l'impossibilità di poter procedere in tal senso nei casi di una futura diagnosi istologica deponente per carcinoma.

## Conclusioni

Senza dubbio la reale possibilità di diagnosticare carcinomi mammari in fase precoce giustifica la particolare attenzione da rivolgere all'approfondimento diagnostico-terapeutico di lesioni sospette.

In accordo con i dati presenti in letteratura il riscontro di carcinoma mammario clinicamente occulto è pari al 50% delle lesioni risultate sospette all'esame mammografico (soprattutto per le microcalcificazioni di tipo III, IV e V), mentre diminuisce drasticamente, avvicinandosi ad una percentuale del 3-4%, per quadri radiologici di opacità circoscritte ben delineate e prive di aspetto raggiato. Lo studio e la valutazione dei fattori biologici su campioni raccolti per agoaspirazione nasce dalla necessità primaria di ottenere informazioni sulle caratteristiche biologiche della neoplasia, definendo il grado di aggressività prima di iniziare qualsiasi iter terapeutico, medico o chirurgico. Questi fattori prognostici possono risultare di importanza strategica nella valutazione di tumori di piccole dimensioni (T1a-T1b), recidive o casi inoperabili. Attualmente la concordanza tra le metodiche di immunoistochimica ed immunocitochimica è decisamente elevata. Nell'esperienza personale, la sovrapponibilità dei risultati offerti dalla FNAB e quella dell'esame immunoistochimico tradizionale condotto sul pezzo operatorio è pari a: 89.6% per ER-ICA, 76.9% per PgR-ICA, 91.3% per Ki67, 66.6% per p53.

Questi valori, che indicano il profilo biologico della lesione tumorale, potrebbero consentire valutazioni prognostiche e prospettive terapeutiche diversificate. Tra i parametri citati, la primaria importanza spetta al grading nucleare, ottimo indicatore di aggressività, sdifferenziazione cellulare e diffusione intralinfatica. Validando in maniera scientifica questi parametri, è ipotizzabile nel futuro un iter chirurgico sempre più mirato ed individuale in grado di ridurre il quoziente ablativo o, al contrario, proporre interventi meno conservativi.

## Riassunto

L'utilizzo sempre più frequente della mammografia nella diagnosi precoce del carcinoma mammario ha determinato un aumento dell'incidenza delle lesioni clinicamente non palpabili che per definizione non sono rilevabili all'esame clinico. Gli Autori considerando gli aspetti radiologici, i fattori biologici e la strategia chirurgica eventuale hanno cercato di definire il corretto approccio a tali lesioni del parenchima mammario attraverso la revisione dell'esperienza personale e della letteratura.

## Bibliografia

- 1) Burke P., Di Virgilio M.R., Luparia E., Piacenza M., Sabia A., Bau M.G., Frigerio A.: *Approfondimenti diagnostici nelle lesioni mammarie non palpabili. Ecotomografia mirata versus ingrandimento radio-*

logico diretto. Radiol Med Tor, 85, 199, 1993.

- 2) Burrell H.C., Pinder S.E., Wilson A.R., Evans A.J., Yeoman L.J., Elston C.W., Ellis I.O.: *The positive predicative value of mammographic signs: a review of 425 non-palpable breast lesions*. Clin Radiol, 51, 277, 1996.
- 3) Bozzetti C., Nizzoli R., Camisa R., Guazzi A., Ceci G., Cocconi G et al.: *Comparison between Ki67 index and S-Phase fraction on fine needle aspiration samples from breast carcinoma*. Cancer Cytopathol 81:287-292, 1997.
- 4) Cariaggi M.P., Bulgaresi P., Confortini M., Bonardi L., Maddau C., Matucci N., Ciatto S.: *Analysis of the causes of false negative cytology reports on breast cancer fine needle aspirates*. Cytopathol, 6, 156, 1995.
- 5) Cattellani L., Rossi G., Piccolo P.L., Bobbio P.: *Il trattamento chirurgico dei carcinomi non palpabili della mammella*. Acta Bio Med, 69,1/2:7-11, 1998.
- 6) Ciatto S., Del Turco M.R., Bonardi R., Cataliotti L., Distante V., Cardona G., Bianchi S.: *Non palpable lesions of the breast detected by mammography: review of 1182 consecutive histologically confirmed cases*. Eur J Cancer, 30:40, 1994.
- 7) Cipolla C., Amato C., Grillo A., Graceffa G., Tomasino R. M., Nuara R. B., Morello V., Latteri M.A.: *L'impiego della citologia stereotassica nella diagnostica delle lesioni non palpabili della mammella*. Minerva Chir, 54:239-244, 1999.
- 8) Picardi N.: *Concetti informativi la moderna chirurgia del cancro mammario*. Ann Ital Chir, LXX, 3, 321-333, 1999.
- 9) Corsale I., Foglia E.: *Le lesioni clinicamente non palpabili della mammella: diagnosi e terapia*. Acta Chir It, 55, 175-182, 1999.
- 10) Kuenen-Boumeester V., Van der Kvast TH., Van Laarhoven H.A.J., Heuzen-Lagmans SC.: *Ki 67 staining in histological subtypes of breast carcinoma and fine needle aspiration smears*. J Clin Pathol, 44:208-210, 1991.
- 11) Dawson J.S., Wilson A.R.: *Short term recall for probably benign mammographic lesions detected in a three yearly screening programme*. Clin Radiol, 49, 391, 1994.
- 12) Dahlsrtom J. E., Sutton S., Jain S.: *The histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesion*. Histopathol, 28, 537, 1996.
- 13) Jacob D., Brombart J.C., Muller C., Lefebvre C., Massa F., Depoerck A.: *Analyse des resultats de l'exeresse chirurgicale de 137 lesions mammaires infracliniques. Contribution de l'echographie dans le diagnostic precocedu cancer du sein*. Gynecol Obstet Biol Reprod Paris, 26, 27, 1997.
- 14) Puglisi F., Di Loreto C., Beltrami C.A.: *Fattori prognostico-predittivi e scelte terapeutiche nel carcinoma invasivo della mammella*. Ann Ital Chir, LXX, 3:335-341, 1999.
- 15) Lannin D.R., Harris R.P., Swanson F.M., Edwards M.S., Swanson M.S., Paries W.J.: *Difficulties in diagnosis of carcinoma of the breast in patients less than fifty years of age*. Surg. Gynecol Obstet, 177, 457, 1993.
- 16) Makris A., Allred D.C., Powles T.J., Dowsett M., Fernando I.N., Trott P.A.: *Cytologic evaluation of biological prognostic markers from primary breast carcinomas*. Breast Cancer Res Treat, 44:65-74, 1997.
- 17) Pijuappel R.M., Van Dalen A., Rinkes I.H., Vanden Tweel J.G., Mali W.P.: *The diagnostic accuracy of core biopsy in palpable and non-palpable breast lesions*. Eur J Radiol, 24, 120, 1997.
- 18) Nizzoli R., Bozzetti C., Naldi N., Guazzi A., Gabrielli M., Michiara M.: *Comparison of the results of immunocytochemical assays for biologic variables on preoperative fine-needle aspirates and on surgical specimens of primary breast carcinoma*. Cancer Cytopathol, 90:61-66, 2000.
- 19) Tornegras S.M., Morniquand J.: *Cito-punctio a l'aiguille fine des lesions mammaires infracliniques sous controle echographique*. J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris, 23, 8, 1994.
- 20) Selim A., Tahan S.: *Microscopic localization of calcifications in and around breast carcinoma*. Ann Surg, 228, 1, 95-98, 1998.
- 21) Tersigni R., Alessandrini L., Mencacci R., Sessa M.: *Chirurgia stereotassica delle lesioni non palpabili della mammella*. Chirurgia, 11:330-335, 1998.

*Autori corrispondenti:*

Prof. M. SIANESI  
Istituto di Clinica Chirurgica e dei Trapianti d'Organo  
Via Gramsci, 14  
43100 PARMA

Dott.ssa M.F. ARCURI  
Istituto di Clinica Chirurgica e dei Trapianti d'Organo  
Via Gramsci, 14  
43100 PARMA