

dimetilbenzantracene, provoca (dopo tempi variabili da 13 a 23 settimane) la comparsa di corionepiteliomi caratterizzati da una provata attività endocrina e da frequente metastatizzazione polmonare. In questi casi si può pensare che il corionepitelioma possa trarre origine dal trofoblasto attivamente proliferante in conseguenza della fetectomia.

Un'ultima via per ottenere corionepiteliomi sperimentali nel coniglio gravido è quella di distruggere mediante elettrocoagulazione i nuclei ipotalamici laterali. Il neoplasma in tali casi compare dopo tempi variabili nel 15 per cento dei casi.

RIASSUNTO

Sono prese in considerazione tutte le metodiche usate per indurre negli animali la comparsa di adenocarcinomi endometriali, sarcomi del corpo uterino e corionepiteliomi.

BIBLIOGRAFIA

1. G. D. Montanari e P. Giacomelli. « *Riv. Anat. Pat. Oncol.* » 18, 196, 1960. - 2. G. D. Montanari e A. Bertolin. « *Attual. Ost. Ginec.* » 9, 769, 1963. - 3. G. D. Montanari, A. Bertolin, A. Marconato e G. L. Grismondi. « *Attual. Ost. Ginec.* » 10, 427, 1964. - 4. G. D. Montanari e A. Bertolin. « *Amer. J. Obst. Gynec.* » 93, 1183, 1965.

Citologia esfoliativa dei coriomi

G. D. MONTANARI

Nella diagnosi di corionepitelioma e di mola vescicolare la citologia esfoliativa non fornisce gli stessi risultati che si osservano in altre condizioni neoplastiche maligne localizzate al corpo dell'utero.

La grande efficacia diagnostica del dosaggio delle gonadotropine corioniche è un importante fatto che relega la metodica citologica tra le indagini complementari.

Un ruolo negativo va attribuito anche ad una serie di altri problemi che caratterizzano l'applicazione di tale metodica alla patologia neoplastica del trofoblasto. Così lo scarso numero di casi di mola e di corionepitelioma comporta una scarsa esperienza citologica al riguardo; scarsa esperienza che tale resta anche a causa della limitata diffusione che ha, ancor oggi, la citologia del post-partum e del post-abortionum.

Il problema più importante è però legato al fatto che le cellule esfoliate da un corionepitelioma, quelle che provengono da una mola (in tutte le sue gradazioni, dalla certa benignità alla probabile malignità), e gli elementi cellulari infine che traggono origine, sia pur raramente, da una gravidanza normale, da

Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Torino (Dir. Prof. G. Vecchietti).

Relazione al Corso di aggiornamento sui « Tumori maligni del corpo dell'utero ». Salice Terme, 10-12 ottobre 1975.

un aborto oppure nel post-partum, non sono sempre differenziabili tra loro (1, 2, 3).

Pochi esempi sono sufficienti a chiarire questo concetto che condiziona gravemente l'applicazione della diagnostica citologica alla patologia trofoblastica di cui stiamo trattando.

Iniziamo dal corionepitelioma.

Qual'è il quadro citologico che può talvolta osservarsi in questa neoplasia? Si è soliti descrivere alcuni tipi di cellule che ne caratterizzano la esfoliazione e che sono contenute in un fondo estremamente emorragico, infiammato e necrotico. Riguardo alla loro derivazione si può grossolanamente pensare che a quelle di grande taglia vada attribuita origine sinciziotrofoblastica mentre a quelle di taglia più piccola, origine citotrofoblastica.

Si osservano innanzitutto elementi cellulari isolati o riuniti in piccoli ammassi sinciziali (che possono ricordare per qualche verso cellule basali di origine maligna) che hanno spesso forma irregolare, nuclei ipertrofici, ipercromici anche essi molto irregolari.

Si possono repertare anche cellule di tipo sinciziale di forma e taglia assolutamente variabile contenenti molti nuclei per lo più irregolari, talvolta mostruosi, con nucleoli prominenti.

Molto spesso s'incontrano anche altre cellule, che sono isolate o riunite in piccoli ammassi, e difficilmente distinguibili dalle cellule neoplastiche indifferenziate. Tali elementi non sempre hanno nuclei ipercromici, ma spesso solo una disposizione molto irregolare della cromatina.

Infine un reperto frequente nei casi di corionepitelioma è quello di nuclei nudi voluminosi, isolati o raggruppati, ipercromici, irregolari.

Descritti i quadri che talvolta si osservano nel corionepitelioma, e tenuto conto dei reperti cellulari di maggiore rilevanza in altre condizioni patologiche e fisiologiche del trofoblasto, si ricava netta l'impressione che la diagnosi possa restare talvolta la stessa: una diagnosi cioè che va dal sospetto alla franca malignità.

Naturalmente è bene sottolineare che nelle varie condizioni non maligne suddette, i quadri cellulari non dimostrano sempre gradi di evidente atipia. Va anche detto che questa atipia è spesso più marcata nel corionepitelioma che non nella mola e nelle altre condizioni. Resta comunque un fenomeno di fondo, quello della possibile « falsa atipia » che costituisce un grave impedimento all'utilizzazione della tecnica citologica nella malattia trofoblastica.

Ne condiziona infatti l'accuratezza diagnostica inducendo un'elevata incidenza di risposte « false positive ». È interessante sottolineare che tale falsa positività non interessa solo la patologia coriale, ma talvolta porta fuori strada imitando, per così dire, la patologia endometriale e cervicale. È un tipo di errore che sarà capitato a tutti.

Esistono poi dei problemi tecnici che condizionano il successo della citologia in questo campo. Tali pazienti si presentano di solito con un quadro di minaccia d'aborto o di aborto incompleto. In tali casi domina perciò la sintomatologia emorragica per cui la *qualità* del preparato citologico risulta spesso scadente non solo perché il sangue maschera gli altri elementi cellulari, ma soprattutto perché *li diluisce*.

Si tratta inoltre di cellule che si repertano solo raramente negli strisci, perché l'accrescimento del corionepitelioma è molto spesso eccentrico, proprio perché invasivo. Verso la cavità c'è spesso solo del tessuto necrotico ed emorragico ricoperto da uno strato di fibrina. In vagina si repertano perciò cellule neoplastiche in preda a fenomeni di necrosi e di necrobiosi anche perché il lungo viaggio

che devono compiere fornisce a tali fenomeni tutto il tempo di alterare le caratteristiche cellulari. Tra le strutture della cellula la piú resistente alla necrosi è il nucleo. Ciò spiega il frequente reperto di nuclei neoplastici liberi, con cromatina cancellata ed edematosi.

L'insieme di questi fenomeni è evidente causa di frequenti risposte « false negative » risposte che si è cercato di ridurre ricorrendo all'aspirato endometriale.

Con l'aspirato si ottengono in effetti preparati molto piú ricchi di cellule, che inoltre si presentano in migliore stato di conservazione. Purtroppo però molte volte tale tecnica *non può* essere utilizzata perché nella diagnostica differenziale può essere compreso lo stato di gestazione.

L'aspirato dovrebbe servire invece quando si presenta il problema di controllare nel tempo una paziente già sottoposta a revisione di cavità per mola vescicolare. Anche in questo caso però l'utilità dell'esame è viziata dal permanere nello striscio (per tempi anche lunghi) di elementi trofoblastici di aspetto anche atipico.

In un'indagine citologica che abbiamo condotto mediante aspirazione endometriale seriata dopo revisioni per aborto abbiamo repertato elementi trofoblastici falsamente atipici anche *36 giorni* dopo l'intervento.

Un'interessante ma evidentemente rara applicazione della citologia è quella condotta sull'escreato in caso di metastasi polmonari di corionepitelioma. Bisogna però che anche qui il tumore abbia modo di esfoliare per ritrovare elementi utili alla diagnosi.

Un altro aspetto della citologia dei coriomi è legato alla traduzione citormonale della complessa attività endocrina connessa alla patologia trofoblastica. La mola vescicolare non provoca in genere un quadro citormonale specifico fintantoché non dà sintomi. Secondo alcuni, lo studio citormonale seriato può essere un valido mezzo per svelare precocemente l'evoluzione carcinomatosa di una mola. In tale eventualità il quadro di fase luteinica avanzata si manterrebbe inalterato nel caso in cui la trasformazione corionepiteliomatosa avesse già avuto luogo prima del raschiamento. Oppure tale quadro *riapparirebbe* se la trasformazione maligna s'instaurasse in un secondo tempo. Va osservato però che potrebbe essere anche una gravidanza iniziale a far ricomparire il quadro gravidico nello striscio. Non ci sentiamo perciò ancora del tutto convinti della reale utilità pratica di questi quadri evolutivi anche perché non possediamo sufficienti dati al riguardo.

Abbiamo osservato un quadro citormonale statico (ossia rilevato al ricovero) in 11 mole benigne, tre mole maligne ed in dieci corionepiteliomi. Valutando le principali caratteristiche dello striscio, alcune delle quali possono essere influenzate dall'attività endocrina, risulta abbastanza chiaramente che ciascuno dei caratteri ormonali indagati è presente piú o meno nella stessa misura tanto nella mola benigna quanto in quella maligna che nel corionepitelioma. Il quadro è in sintesi sempre lo stesso: quello di una gravidanza disturbata con indici spesso assai alti, effetto progestanico modesto, non cellule navicolari e con globuli bianchi in quantità per presenza di necrosi.

RIASSUNTO

Sono descritte le diverse caratteristiche morfologiche delle cellule che esfoliano dalla mola vescicolare e dal corionepitelioma. Si discute inoltre il valore diagnostico che deve essere attribuito a questi reperti.

BIBLIOGRAFIA

1. G. D. Montanari, B. Viterbo e G. F. Moscolo. « *Med. Science & Law* » 9, 107, 1969. -
2. G. D. Montanari e B. Viterbo: « *Compt. Rend. Congrès Intern. Méd. Légale et Méd. Sociale de langue française* ». Genova, 7-11 maggio 1969. -
3. G. D. Montanari, B. Viterbo e R. Sartori. « *Med. Science & Law* » 11, 200, 1971.

**Valore dei dosaggi radioimmunologici
in endocrinologia ginecologica**

A. ROS, M. BOUCHÈ, G. DOLCETTA e V. AZZINI

Con la disponibilità del dosaggio dei più importanti ormoni proteici e steroidei con metodo radioimmunologico è oggi realizzabile uno studio longitudinale delle varie componenti endocrinologiche che concorrono a regolare il ciclo mestruale.

Gli ormoni da studiare per un periodo variabile da 5 a 25 giorni consecutivi sono: LH; FSH; estradiolo 17 β e progesterone.

Alle volte, a seconda della sintomatologia clinica si doserà anche il testosterone ed il cortisolo plasmatici.

È ingiustificato oggi non ricorrere alle suddette metodiche, data la loro rapidità di esecuzione ed ottima attendibilità dei risultati.

Solo così si può raccogliere per ogni caso una informazione multipla che configura il quadro disendocrino particolare.

MATERIALE E METODI

Da due anni circa sono in uso presso il nostro istituto metodiche di dosaggio radioimmunologico degli ormoni plasmatici di interesse ginecologico.

Per tutte le nostre determinazioni abbiamo usato i kits della ditta Sorin di Saluggia.

Come gamma e beta counter abbiamo utilizzato lo strumento « Tri-carb » della Packard.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati diagnostici riguardanti i casi studiati in questi due ultimi anni sono riassunti nelle tabelle n. 1 e 2.

In esse si può osservare la concordanza tra valori ottenuti e quadri clinici.

Da questa esperienza noi abbiamo tratto la convinzione che lo studio longitudinale (5-20 gg.) delle pazienti normali o disendocrine con l'applicazione dei