

## Endometriosi: il punto di vista dell'anatomo-patologo. Valutazioni morfologiche ed immunoistochimiche

G.F. ZANNONI, V.G. VELLONE

Per endometriosi si intende la presenza di tessuto endometriale al di fuori dell'endometrio e del miometrio (1). Usualmente entrambe le componenti epiteliale e stromale sono presenti, ma in alcuni casi la diagnosi di endometriosi può essere posta anche in presenza di una soltanto delle due.

L'endometriosi coinvolge circa il 10% della popolazione femminile in età fertile e meno del 5% delle lesioni si riscontrano in donne in menopausa. È la principale causa di dismenorrea e dolore pelvico cronico nelle adolescenti (almeno il 50% delle adolescenti che soffre di tali sintomi ha l'endometriosi).

Nella nostra istituzione (Policlinico Gemelli) nel periodo sett 1999-sett 2004 sono stati esaminati 1.560 casi istologici di endometriosi provenienti da 1.114 donne sottoposte ad esame bioptico.

In particolare nel solo anno 2003 sono state esaminate 330 biopsie di 228 donne con un'età media di 35 anni. La sede più frequentemente coinvolta è stata l'ovaio sinistro, seguito dall'ovaio destro e dal legamento utero sacrale (Tab. 1).

Macroscopicamente l'endometriosi può presentarsi in varie morfologie: può avere aspetti polipoidi, cistici oppure fibrotici con quadri di tipo infiammatorio. Può presentare anche diverso colore, dal rosso intenso al marrone, dal giallo al nero.

Istologicamente è costituita generalmente dalla presenza di epitelio e stroma. L'epitelio può disporsi lungo una parete per rivestire una cavità cistica e solitamente appare monostratificato oppure può disporsi in strutture ghiandolari. Spesso, nello stroma sono evidenti macrofagi pigmentiferi con pigmento bilirubinico nel citoplasma (Fig. 1). L'epitelio ha un aspetto tipico ed è osservabile in vari fasi di ciclo, predominantemente in fase proliferativa.

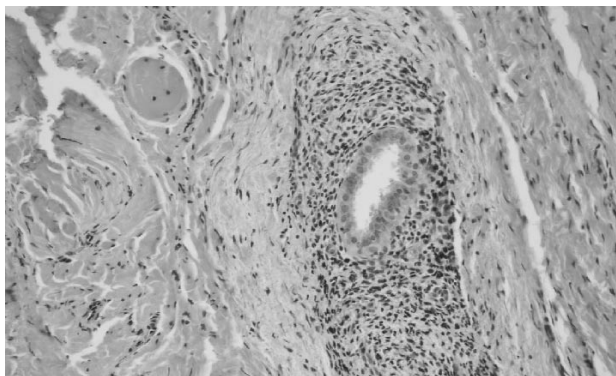
Recentemente Abrao et al. (2) hanno proposto una classificazione in quattro differenti quadri morfologici

(pattern ghiandolare ben differenziato, pattern stromale puro, pattern ghiandolare a differenziazione mista e pattern ghiandolare indifferenziato) notando una correlazione con lo stadio della malattia e la sintomatologia della stessa.

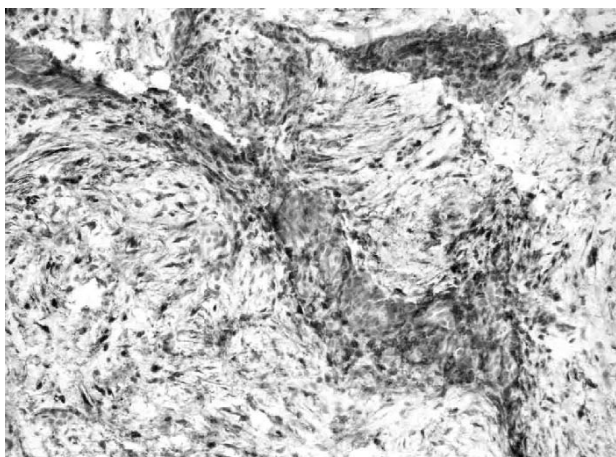
Il pattern ghiandolare ben differenziato è caratterizzato dalla presenza di un epitelio di superficie tipico in cui le cellule sono assolutamente uguali a quelle dell'endometrio tipico nelle varie fasi del ciclo. Nel pattern stromale puro non si osserva componente ghiandolare essendo la lesione costituita solamente da cellule stromali. Il pattern ghiandolare a differenziazione mista è costituito da epitelio tipico in combinazione con epitelio indifferenziato e talora può mostrare aspetti metaplastici di tipo mucinoso o sieroso. Infine, il pattern ghiandolare indifferenziato è composto da epitelio piatto o lievemente cubico che assomiglia al mesotelio peritoneale.

In base a tale classificazione Abrao et al. hanno notato l'esistenza di una correlazione fra i singoli patterns e la risposta ai trattamenti, la presenza di infertilità e l'intensità del dolore. Nella maggior parte delle donne in cui venivano riscontrate lesioni ben differenziate l'andamento clinico era più favorevole rispetto alle donne con lesioni indifferenziate (2).

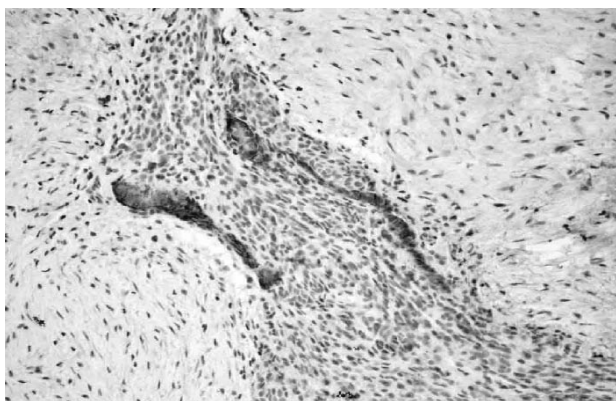
Se è vero che la diagnosi di endometriosi dal punto di vista istologico è piuttosto agevole è altresì vero che alcune lesioni possono essere difficili da interpretare con la sola colorazione classica di ematossilina-eosina e possono quindi richiedere l'impiego di tecniche immunoistochimiche. Tale situazione può realizzarsi nei casi in cui l'epitelio appare così indifferenziato da non assomigliare all'epitelio endometriale oppure nei casi di pattern stromale puro in cui le cellule stromali possono essere morfologicamente confuse con accumuli di linfociti. L'impiego dell'immunoistochimica può essere utile anche nei casi in cui l'endometriosi si ritrova in sedi atipiche (3) oppure nei rari casi in cui un adenocarcinoma endometriode del colon si sviluppa da un'endometriosi e deve essere tenuto distinto da un adenocarcinoma colico.



**Fig. 1 - Focolaio di endometriosi con epitelio endometriale tipico e stroma citogeno.**

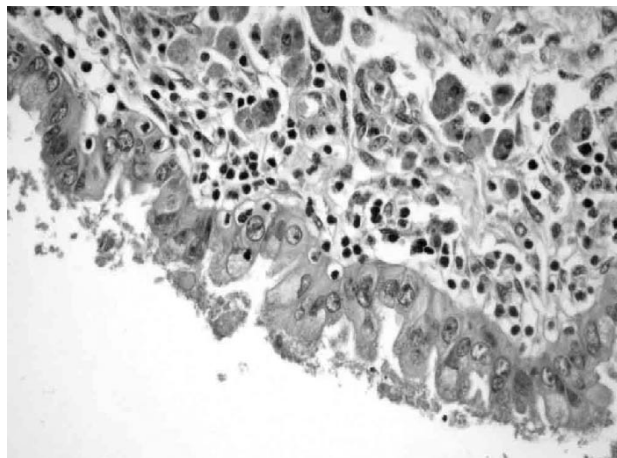


**Fig. 2 - Immunohistochimica: CD10 positività delle cellule stromali.**

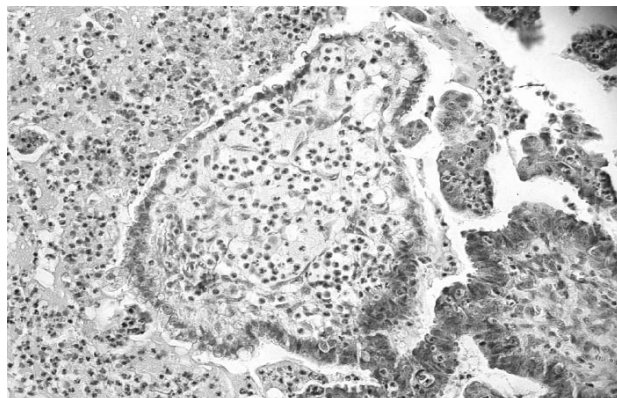


**Fig. 3 - Immunohistochimica: CA 125 positività delle cellule epiteliali.**

Nella pratica quotidiana i marcatori immunohistochimici utili sono cheratine 7, CA 125 e CD10. Le cheratine 7 marcano alcuni epiteli fra cui caratteristicamente quelli derivati dal dotto di Mueller, gli epiteli polmonari e bilio-pancreatici. Il Ca 125, è secreto dalle cellule epiteliali endometriose e si ritrova dunque nel loro citoplasma. Il CD10, infine, è un ottimo marcatore per le



**Fig. 4 - Endometriosi atipica: poliformismo nucleare ed ampio citoplasma eosinofilo delle cellule epiteliali.**



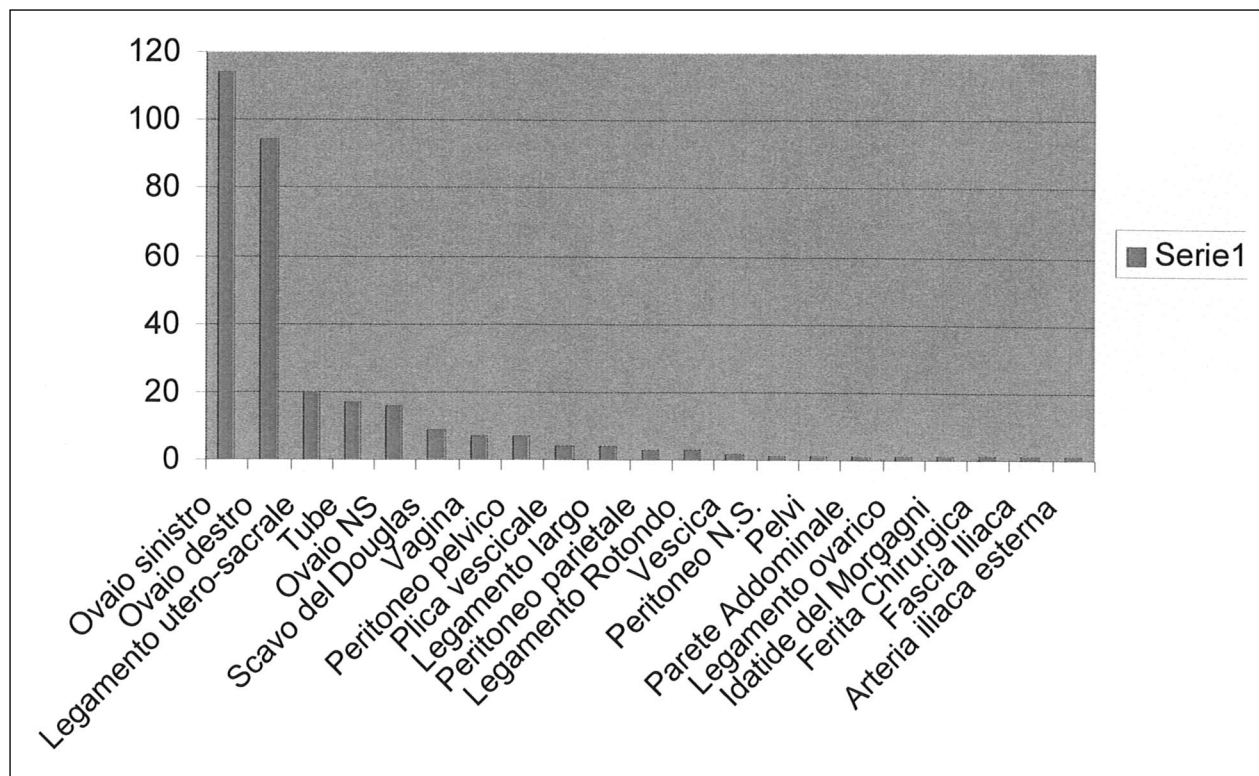
**Fig. 5 - Tumore mucinoso borderline tipo endocervicale: si associa nel 30% dei casi ad endometriosi.**

cellule stromali, sebbene sia positivo anche nelle cellule neoplastiche renali e talvolta nelle cellule mesoteliali (4, 5, 6).

Un problema di attualità e talvolta riscontrabile nella pratica clinica riguarda l'associazione fra endometriosi e neoplasia. Il rischio globale di sviluppare un tumore da una lesione di endometriosi è stimabile attorno all'1%.

La relazione fra neoplasia ed endometriosi è stata descritta già nel 1925: in un celebre lavoro, Sampson individuò i tre criteri per stabilire che una neoplasia origini da un'endometriosi: 1) evidenza di endometriosi nei pressi del tumore; 2) l'assenza di altre sedi possibili di partenza del tumore; 3) l'aspetto istologico della neoplasia deve essere compatibile con una forma a partenza endometriale (1, 7). Gli istotipi più frequenti sono il carcinoma a cellule chiare e l'adenocarcinoma endometrioidi; meno frequentemente si osservano carcinomi sierosi, tumori mesodermici misti maligni e adenosarcomi. Nel processo di evoluzione maligna dell'endometriosi sono stati considerati vari fattori molecolari. Probabilmente una ridotta espressione di hMLH1 e

TABELLA 1 - DISTRIBUZIONE PER SEDE DEI CASI DI ENDOMETRIOSI DIAGNOSTICATI NELL'ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELL'UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE, NELL'ANNO 2003.



PTEN è coinvolta nell'evoluzione maligna (8). hMLH1 è una importante componente del sistema riparativo del DNA durante la fase di replicazione: un suo corretto funzionamento consente di annullare i danni di replicazione del DNA microsatellitare; ovviamente una sua diminuita espressione si traduce in una maggiore possibilità di introdurre errori di replicazione che possono accumularsi negli oncogeni o nei geni soppressori e determinare l'inizio della carcinogenesi. PTEN, invece, è un gene soppressore implicato nelle fasi precoci della carcinogenesi endometriale ed ovarica (9).

Ben nota è anche l'associazione fra endometriosi e tumore borderline mucinoso di tipo endocervicale. Quest'ultima entità si associa in oltre il 30% dei casi ad endometriosi. Ha un andamento clinico benigno. Un tempo si pensava che mostrasse un comportamento clinico analogo al tumore borderline sieroso, ma un recente lavoro, ha dimostrato che l'associazione con

impianti è piuttosto rara e che l'andamento è praticamente sempre favorevole (10).

Il 2% delle endometriosi mostra atipie cellulari che si manifestano con ipercromatismi nucleari, nuclei irregolari e ampio citoplasma spesso eosinofilo (Fig. 4). Le endometriosi che evidenziano tali irregolarità vengono definite endometriosi atipiche.

Non si conosce a tutt'ora il significato biologico di questa entità ma la presenza di endometriosi atipica in almeno il 50% delle endometriosi associate a neoplasie suggerisce l'ipotesi che potrebbe trattarsi di un iniziale evento morfologico di progressione tumorale. Inoltre la focale presenza di infiltrato flogistico prevalentemente granulocitario e l'aspetto hob-nail richiamano gli aspetti istologici del tumore borderline mucinoso endocervicale, la cui associazione con l'endometriosi è stata già dimostrata.

## Bibliografia

1. SAMPSON J.A.: *Perforating Haemorrhagic (chocolate) cysts of ovary.* Arch Surg 245 (3), 1921.
2. ABRAO M.S., NEME R.M., CARVALHO, ALDRIGHI, PINOTTI J.A.: *Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment.* Int J Gyn Obs 82, 31-40, 2003.
3. CARBONE A., PRETE F.P., SOFO L., ALFIERI S., ROTONDI F., ZANNONI G.F., DOGLIETTO G.B.: *Morphological and immunohistochemical characterization of endometriotic*

- cyst of the liver: diagnostic approach to endometriosis.* Histopathology 45 (4) 420-422, 2004.
4. SUMATHI V.P., MCCLUGGAGE W.G.: *CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of endometriosis.* J Clin Pathol 55 391-392, 2005.
  5. McCLUGGAGE W.G., OLIVA E., HERRINGTON C.S., MCBRIDE H., YOUNG R.H.: *CD10 and calretinin staining of endocervical glandular lesions, endocervical stroma and endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus: CD 10 positivity is characteristic of, but non specific for, mesonephric lesions and is not specific for endometrial stroma.* Histopathology 43 144-150, 2003.
  6. NEZHAT F.R., KALIR T.: *Comparative immunohistochemical studies of endometriosis lesions and endometriotic cysts.* Fert Ster 78 (4) 820-824, 2002.
  7. PARKER R., DADMANESH F., YOUNG R.H., CLEMENT P.B.: *Polypoid endometriosis: a clinicopathologic analysis of 24 cases and a review of the literature.* Am J Surg Pathol 28 (3) 285-297, 2004.
  8. SATO N., TSUNODA H., NISHIDA M., MORISHITA Y., TAKIMOTO Y., KUBO T., NAGUCHI M.: *Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene pten in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary.* Cancer Res 60, 7052-7056, 2000.
  9. MARTINI M., CICCARONE M., MAGGIORE C., EVANGELISTA A., SIVASH R., ZANNONI G.F., VITTORI G., LAROCCA L.M.: *Possible involvement of hMLH, p16 and PTEN in the malignant transformation of endometriosis.* Int J Cancer 102 (4) 398-406, 2002.
  10. RODRIGUEZ I.M., IRVING J.A., PRAT J.: *Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 31 cases.* Am J Surg Pathol Oct 28 (10) 1311-8, 2004.
  11. BELIARD A., DONNEZ J., NISOLLE M., FOIDARD J.M.: *Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin and integrins in endometrium and endometriosis.* Fert Ster 67 (2) 266-272, 1997.
-