

Ovarian atypical proliferative (Borderline) Brenner tumor

Overin atipik proliferatif (Borderline) Brenner tümörü

Ayhan Atıgan, Yeliz Arman Karakaya, İbrahim Veysel Fenkci, Ümit Çabuş

Gönderilme tarihi: 23.11.2019

Kabul tarihi: 23.03.2020

Abstract

Brenner tumors are rare transitional cell tumors of the ovary. They are usually benign tumors but rarely have borderline and malignant types. Most of the benign Brenner tumors are small and are found incidentally. Our case was a 57 years old woman who underwent laparotomy for ovarian cyst. On laparotomy a solid mass was found on the left ovary. The left ovarian mass was excised and a histopathological diagnosis of borderline (atypical proliferative) Brenner tumor was made. In this paper, histopathological findings of this rare case are presented and the literature is reviewed.

Key words: Brenner tumor, ovary, borderline, atypical proliferative.

Atıgan A, Arman Karakaya Y, Fenkci İV, Çabuş Ü. Overin atipik proliferatif (Borderline) Brenner tümörü. Pam Tıp Derg 2020;13:439-443.

Özet

Brenner tümörleri overin nadir görülen transizyonel hücreli tümörleridir. Genellikle benign tümörlerdir ancak daha ender olarak borderline ve malign tipleri de vardır. Benign Brenner tümörlerinin çoğu küçüktür ve rastlantısal olarak bulunur. Olgumuz sol over kisti nedeni ile laparotomi yapılan 57 yaşında kadın hastadır. Sol overdeki kitle eksize edildi ve histopatolojik incelemede borderline (atipik proliferatif) Brenner tümörü tanısı konuldu. Yazımızda bu nadir olgunun histopatolojik bulguları sunularak literatür gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Brenner tümörü, over, borderline, atipik proliferatif.

Atıgan A, Arman Karakaya Y, Fenkci İV, Çabuş Ü. Ovarian atypical proliferative (Borderline) Brenner tumor. Pam Med J 2020;13:439-443.

Giriş

Transizyonel hücreli over tümörleri olarak da bilinen Brenner tümörleri, over tümörlerinin %1-2'sini oluşturan nadir tümörlerdendir. Over tümörlerinin yüzey epitelinden gelişen tümörleri altında sınıflandırılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Brenner tümörlerini benign, borderline ve malign olmak üzere 3 sınıfa ayırmıştır [1]. Bu tümörlerin büyük kısmı (%95) benign olarak görülürken %5'i borderline, %1'den azı maligndir. Genellikle 2 cm'den küçük ve tek taraflı olup rastlantısal olarak bulunurlar [1].

Brenner tümörleri transizyonel hücreli tümörler olup immünohistokimyasal olarak da gerçek ürotelyal diferansiyasyon

gösterir. Borderline tanısı için neoplazmın orta ya da yüksek derecede atipi gösterip çok katlı ürotelyal epitelle döşeli papiller yapılar halinde düzenlenmesi ve invazyon içermemesi gerekmektedir [2].

Overinde unilaterale (sol over) atipik proliferatif (borderline) Brenner tümörü olan olgumuzu literatür bilgileri eşliğinde sunduk.

Olgu sunumu

57 yaşında 10 yıldır menapozda olan hastamız pelvik ağrı, vajinal akıntı, disparoni, postkoital kanama, dizüri şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Yaklaşık bir yıldır ara ara mevcut olan pelvik ağrısı için öncesinde

Ayhan Atıgan, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dratigan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-7257-0593) (Sorumlu Yazar)

Yeliz Arman Karakaya, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yelizkarakaya20@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6669-9972)

İbrahim Veysel Fenkci, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: veyselifenkci@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-4929-5252)

Ümit Çabuş, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: umitcabus@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5478-5673)

herhangi bir jinekoloğa başvurusunun olmadığı saptandı. Son birkaç aydır koit sırasında pelvik ağrı nedeniyle cinsel perhiz uygulayacak kadar ağrı ve postkoital kanamadan şikayetçiydi. Hastamız 7 yıllık evli ve geçirilmiş gebelik öyküsü yoktu. Hastamız öyküsünde 42 yaşındayken myomektomi operasyonu geçirdiği, babasında mesane kanseri olduğunu bildirdi. Ek hastalığı yoktu.

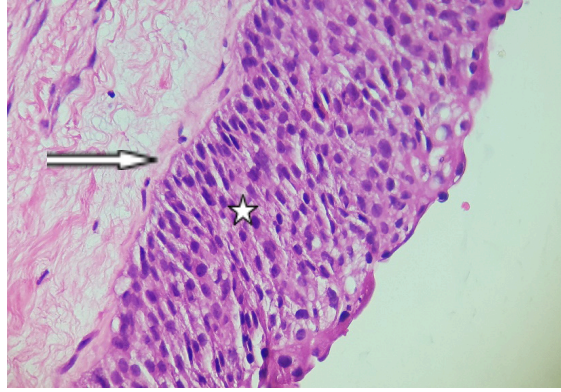
Poliklinik muayenesinde vulva-vajen atrofik, serviks atrofik, collum orta hatta mobil, uterus antevort normalden küçük, adneksiyal değerlendirme de sol tarafta 5 cm mobil kitle mevcuttu. Yapılan transvajinal ultrasonografide uterus homojen ekojenitede, endometrium irregüler 4 mm kalınlıkta, overler sağ atrofik, solda 5 cm çapında uniloküle düzgün sınırlı kistik oluşum izlendi. Tümör belirteçleri pre-operatif dönemde normal referans aralıklarındaydı. Hastanın alınan smear örneğinde yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HGSIL) mevcuttu.

Sol over kisti ve HGSIL nedeniyle hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) önerildi. Hastanın onamı sonrası gerekli ameliyat hazırlıkları yapılarak TAH+BSO işlemi gerçekleştirildi. Ameliyat sırasında frozen patoloji incelemesi yapılan ameliyat materyalinin en az borderline brenner tümörü olarak raporlanması nedeniyle hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Operasyon öncesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ile mesanesi normal olarak değerlendirilen hastaya ameliyat sırasında sistoskopi teknik nedenlerden dolayı yapılamadı. Hastamızın mesane kanseri aile öyküsü olması ve yeni tanısı nedeniyle taburculuk sonrası ürolojiye yönlendirildi.

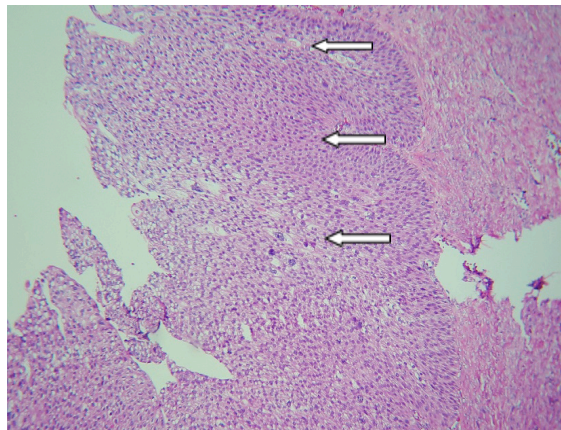
Nihai patoloji raporu, sol over için atipik proliferatif (borderline) Brenner tümörü ve 13 adet pelvik reaktif lenf nodları olarak sonuçlandı. Sol overdeki borderline Brenner tümörünün makroskopik bulgularında, over kistik yapıda ve 9*7*5 cm boyutlarındaydı. İçerisinde 4 cm'lik solid alan içeriği mevcuttu. Ameliyat öncesi alınan smear örneğinde HGSIL görülmesine rağmen, ameliyat materyalinin histopatolojik incelenmesinde servikte lezyon izlenmedi.

Histopatolojik incelemede iri hiperkromatik nükleuslu, atipik mitozlar içeren, belirgin pleomorfizm gösteren yuvarlak oval nükleuslu

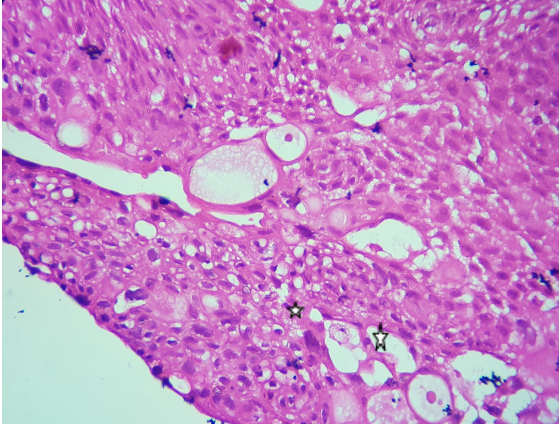
transisyonel tip hücrelerle döşeli stromal invazyon içermeyen, yer yer kistik boşluklar oluşturmuş gruplardan oluşan tümöral proliferasyon izlendi (Resim 1, 2). Epitelde müsinöz metaplazi ve stromada kalsifikasyon alanları görülmüştür (Resim 3a, 3b). Büyük ve kıvrımlı olan transisyonel yuvalarının belirgin bir şekilde kalabalıklaşması dikkati çekmektedir (Resim 4). Ayrıca fibromatöz stroma içinde atipi içermeyen ince kromatinli, oval nükleuslu, transisyonel tip uzamış hücrelerden oluşan benign Brenner tümörü adaları adaları mevcuttur (Resim 5). İmmünohistokimyasal boyamasında ise GATA-3 (+) (Resim 6), CK 7 (+), CK 20 (+), PAX-8 (+), p53 (+) %15, ER (-), PR (-), EMA (-), İnhibin (-), Kalretinin (-), WT-1 (-), Vimentin (-), RCC (-), CD10 (-), histokimyasal incelemede Müsin fokal (+) izlendi.



Resim 1. Nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi içeren transisyonel epitel, Hematoksilen&Eozin (H&E), x400, ok ve yıldız ile gösterilen alan.



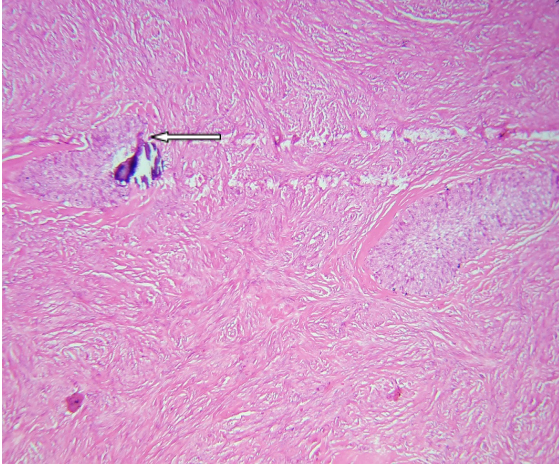
Resim 2. Düzenli sınırlı, invazyon içermeyen transisyonel epitel ile döşeli büyük adalar izlenmektedir. H&E, x200, oklar düzenli sınırlı işaret etmektedir.



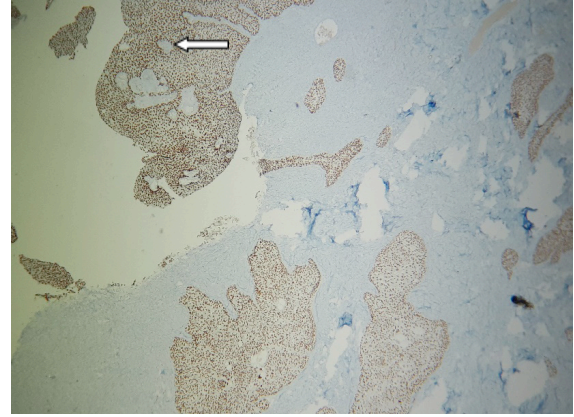
Resim 3a. Epitelde müsinöz metaplazi alanları yıldız ile işaretli, H&E, x400.



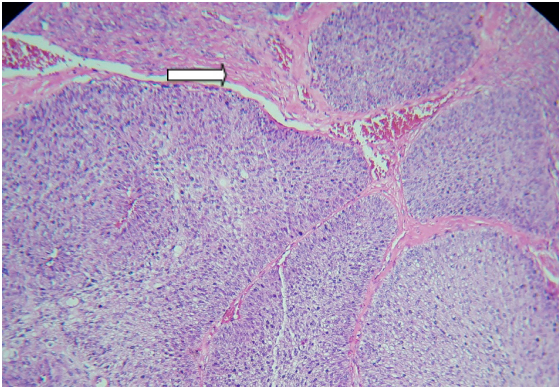
Resim 5. Ok ile belirtilen alttaki benign brenner tümörü grupların yanında üstte displazik transisyonel epitel mevcuttur, H&E, x100.



Resim 3b. Stromada mikrokalsifikasyon alanı ok ile gösterilmiştir, H&E, x100.



Resim 6. Ok ile gösterilen GATA-3 pozitif transisyonel epitel, İmmünohistokimyasal (IHK), x100.



Resim 4. İyi sınırlı, invaziv alanı olmayan büyük ve kıvrımlı transisyonel yuvalarının belirgin bir şekilde kalabalıklaşması ok ile gösterilmiştir, H&E, x200.

Ayırıcı tanıda seröz karsinom, ER, PR negatifliği, epitelin transisyonel görünümde olması ve GATA-3 pozitifliği ile ekarte edildi. Malign Brenner için invazyon alanı görülmedi. Mesanede tümörün olmaması ve benign Brenner alanları içermesi primerin over olduğunu desteklediği için Üretelyal karsinom da dışlandı.

Tartışma

Brenner tümör, ilk olarak MacNaughton-Jones tarafından 1898 yılında bildirilmiştir ancak 1907 de Fritz Brenner tarafından ilk olarak tanımlanmıştır [3]. Benign Brenner tümörler 4. veya 5. dekatta görülürken, borderline ve malign Brenner tümörler yaklaşık 10 yıl daha sonra ortaya çıkar [4]. Malign Brenner tümörü ilk kez 1945 yılında Von Numers tarafından tanımlanırken, borderline Brenner tümörünü

de bir yıl sonrasında Roth ve Sternberg tanımlanmıştır [5]. Hull ve Campbell, 1973 yılında malign Brenner tümörü için bazı kriterler getirdiler [1];

- Malign histolojik kriterler açık olmalı
- Benign Brenner tümör ve malign tümör arasında yakın ilişki olmalı
- Müsinöz kistadenom tercihen olmamalı veya hem benign hem de malign tümörden iyi ayrılmış olmalı
- Stromal invazyon gösterilmeli.

Brenner tümörleri over tümörlerinin %2-3'ünü oluştururlar. Metaplazi sonucunda tümörün ürotelyal komponentini oluşturan over yüzey epitelden kaynaklanırlar. Hücreleri poligonol veya içsi şekildedir. Oval, kahve çekirdeğini andıran çentikli nüveleri mevcuttur. Brenner tümörleri transisyonel hücreli tümörler olup immünohistokimyasal olarak da gerçek ürotelyal diferansiyasyon gösterir. 32 Brenner tümörünün dahil edildiği bir çalışmada, GATA-3 tümünde diffüz pozitif boyandığı bildirilmiştir. Ancak Paired box gene 8, PAX-2 ve Sal-like protein-4 için negatifti [6]. Olgumuzda da immünohistokimyasal olarak GATA-3 pozitif boyanmıştır. Zheng ve ark.'larının çalışmasında borderline brenner tümörlerinin Ras, EGFR, CK 5/6, CK 7, p63, CA-125, GATA-3 ve S100P boyalarının immünohistokimyasal olarak pozitif boyandığını ifade etmişlerdir [2].

Borderline tanısı için neoplazmin orta ya da yüksek derecede atipi gösterip çok katlı ürotelyal epitelle dōşeli papiller yapılar halinde düzenlenmesi ve invazyon içermemesi gerekmektedir. Brenner tümörleri çoğunlukla benignidir. Genellikle 2 cm çap gösteren solid, düzgün yüzeyli tümörlerdir. Nadiren 10 cm'i geçen çaplara ulaşırlar. Fibröz bir stromada iyi sınırlı epitelyal yuvalar şeklinde görülürler. Mitoz ve atipi nadirdir. Brenner tümörleri genellikle küçük olup asemptomatiktir ve rastlantısal olarak bulunurlar. Büyük tümörler palpabl kitle ya da ağır gibi pelvik kitlelerin klinik bulgularını gösterirler [2]. Brenner tümörü karakteristik olarak tek taraflı ve sıklıkla sol overde lokalizedir [7]. Borderline Brenner tümörleri de tek taraflıdır ancak genellikle daha büyük (10-25 cm) olup solid ve papiller projeksiyonlar yapan kistik (uniloküler ya da multiloküler) kitleler oluştururlar [8]. Ekstraovaryan Brenner

tümörleri ise son derece nadirdir ancak ileri yaş hastalarda adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Ekstraovaryan yerleşimli 10 vakanın 6'sında tümör broad ligamentte diğerlerinde ise vajina, endometrial kavite ve uterus subserozasındadır [1]. Genel olarak atipik proliferatif (borderline) Brenner tümörlerin malign özellikler sergilediği söylenemez. Aksine morfolojik özellikleri baz alındığında borderline Brenner tümörlerin benign Brenner tümörden köken aldığı düşünülür ve transisyonel epitelle dōşeli fibrovasküler korları olan papiller yapılarla karakterizedir [9].

Brenner tümörleri ultrasonografi de diğer solid over neoplazileriyle özellikle fibromatekomalar ve pedinküle leiomyomlar ile karışabilir. Ultrasonografide %50, BT'de ise yaklaşık %80 kalsifikasyon bildirilmiştir. BT görüntülemesinde, solid komponent ve kalsifikasyon içermesi haricinde, genellikle spesifik bulgulara sahip olmadığı gösterilmiştir. İrregüler duvar, kalın septa ve papiller projeksiyonlar malign epitelyal tümörlerinin tipik özellikleridir [10]. Görüntüleme, cerrahi planlamanın yanı sıra; tümör yükü, boyutu ve lokalizasyonunun değerlendirilmesinde katkıda bulunur. Ancak, diğer over tümörlerinde olduğu gibi tanı için histopatolojik değerlendirme gereklidir.

Malign Brenner tümörleri için bile literatürde tek tük tümör belirteç pozitifliği bildirilmiştir. Güvenebileceğimiz bir tümör belirteci tanımlanmamıştır. Literatürde sunulan tümör belirteç pozitiflikleri de tümör yükü ve evre ile ilişkili değildir [11]. Tümör belirteç değerleri normal sınırlarda olsa bile postmenopozal bir kitlenin malign ya da borderline olabileceği akılda tutulmalıdır. Tümör belirteç değeri ameliyat öncesinde yüksek olan ve operasyon sonrasında normal değerine gerileyen vakalarda rekürrens ve metastaz takibi açısından kullanılabilir [11].

Sonuç olarak, Brenner tümörünün makroskopik görünümü ile maligniteden kuşku kullanılabilir. Ancak oldukça az görülen bu tümör belirtildiği üzere genellikle iyi huylu seyretmektedir. Tedavisinde ise benign vakalarda etkilenen overin çıkarılması yeterli görülürken, malignite kuşkulu hastalarda yumurtalıkların yanı sıra çevresindeki dokulara metastaz yapabileceği öngörüldüğünden omentektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu gerekebilir. Bu durum çok nadir olduğu için, henüz standart

bir tedavi yöntemi geliştirilmemiştir [12]. Over'in nadir tümörlerinden olan Brenner tümörünün %3'ü gibi daha az sıklıkta görülen borderline alt tipi hakkında farkındalık oluşturmak istediğimiz histopatolojik ve klinik noktalara değindik.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Aslan F, Paksoy S, Altun E. Overin bening brenner tümörü: rastlantısal bir tanı. Balıkesir Medical Journal 2017;1:9-14.
2. Zheng R, Heller DS. Borderline Brenner tumor: a review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2019;143:1278-1280. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0285-RS>
3. Vemavarapu L, Alatasi H, Moghadamfalahi M. Unusual presentation of benign cystic Brenner tumor with exuberant psammomatous calcifications. International Journal of Surgical Pathology 2011;19:120-122.
4. Ayık H, Bayramoğlu, Z, Aydın A, Pestereli H, Şimşek T. Borderline Brenner tumor with a concomitant mucinous tumor of the ovary: a case report. Eur Res J 2018;4:122-125. <https://doi.org/10.18621/eurj.357653>
5. Roth LM, Sternberg WH. Proliferating Brenner tumors. Cancer 1971;27:687-693.
6. Roma AA, Masand RP. Different staining patterns of ovarian Brenner tumor and the associated mucinous tumor. Ann Diagn Pathol 2015;19:29-32. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2014.12.002>
7. Santini D, Gelli MC, Mazzoleni G, et al. Brenner tumor of the ovary: a correlative histologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural investigation. Hum Pathol 1989;20:787-795. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(89\)90074-9](https://doi.org/10.1016/0046-8177(89)90074-9)
8. Ruggiero S, Ripetti V, Bianchi A, et al. A singular observation of a giant benign Brenner tumor of the ovary. Arch Gynecol Obstet 2011;284:513-516. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1930-x>
9. Kuhn E, Ayhan A, Shihle M, Seidman JD, Kurman RJ. The pathogenesis of atypical proliferative Brenner tumor: an immunohistochemical and molecular genetic analysis. Mod Pathol 2014;27:231-237. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.142>
10. Moon WJ, Koh K, Kim SK, et al. Brenner tumor of the ovary: CT and MR findings. J Comput Assist Tomogr 2000;24:72-76. [10.1097/00004728-200001000-00015](https://doi.org/10.1097/00004728-200001000-00015)
11. Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: review and case report. Gynecol Oncol Rep 2017;22:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2017.07.001>
12. Ashok V, Chander B, Verma S, Soni A. Malignant Brenner tumor of ovary. J Obstet Gynaecol India 2014;64:148-149. <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0235-8>