

OVERİN MALİGN BRENNER TÜMÖRÜ (Bir Vaka Nedeniyle Histopatolojik Gözlemler)

Özden Tulunay*

Nimet Kuyucu**

Tüm over tümörlerinin % 1.7-2 sini oluşturan Brenner tümörünün son derece nadir olan malign variantı, 1945 yılında tanımlanmıştır (1, 3). Malign Brenner Tümörü (MBT) nün kesin tanımı ve biyolojik davranışı, tartışmalı olmakla birlikte, Benign Brenner Tümörü (BBT) nün hakim komponentindeki karsinomatöz değişiklikle meydana geldiği düşünülmektedir (11).

İlk olarak Brenner tarafından «oophoroma folliculare» adıyla tanımlanan (1907) Brenner tümörü, nadir bir stromo-epitelial lezyondur. Daha sonra Meyer'in bu tümörle ilgili açıklamaları, bu tümör konusunda son zamanlara kadar süren düşünceleri içermektedir. Nadir vakalar dışında, Brenner tümörü benign özelliktedir (5). MBT lerinin de, nadir vakalar dışında postmenapozal geliştiği tespit edilmektedir (3). Ortalama yaşın 60 olarak bulunduğu (3,9), bu tümörlerde 1986 yılına kadar 50 vaka yayınlandığı tespit edilmektedir. Antitenin prognozu konusunda, hasta takip farklılıklarına dayanan değişik veriler bulunmakla birlikte, vakaların yarıdan fazlasının, tanıdan sonraki 3 yıl içinde öldüğü görülmektedir (1,3).

Bu makalede, ileri derecede nadir olan, başka malignitelerle karıştırılma ihtimali fazla görünen bir MBT vakası, histopatolojik özellikleriyle incelenmektedir.

VAKA TAKDİMİ

Vaginal kanaması olan, 5 yıldır menapozda, 60 yaşında bir kadın hasta. Vaginal tuşe ve spekulum muayenesinde, servikste ekzofitik gelişmiş, multipl odaktan kanama gösteren lezyon mevcut. Kliniğe müracaatından önce yapılmış olan bir servikal biopsi sonucunun ade-

* A.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** A.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Uzmanı

nokarsinoma, ayrıca bir başka servikal punch biopsinin yassı hücreli karsinoma olarak rapor edildiği bildirilmekte. Klinikopatolojik korelasyonda, pelvik muayenede servikse kadar devam eden parametrium infiltrasyonu bulunduğu tarif edilmekte. Bu nedenle evre III malignite olduğu anlaşılan vakada sol salpingo-ooferektomi şeklinde uygulanan operasyon materyelinin histopatolojik incelemesi yapılmış bulunmaktadır.

PATOLOJİK BULGULAR

MAKROSKOPİ : 4,5 cm uzunlukta tuba ile buna bitişik 4x3x3 cm boyutlarında overe uyar nitelikte, nodüler oluşumdan ibaret materyel incelenmiştir. Tubanın fimbria bölgesinde, granüler görünüm sert kıvam tespit edilmiştir. Over görünümündeki solid dokunun seri kesitlerinde, büyüğü 8 mm çapta nodüler bir organizasyon bulunduğu, nodüllerin yer yer sarı mat çizgiler içerdiği, veya beyaz-parlak görünümde olduğu, bir kısmının merkezinin erimeyi telkin eden boşalmalar gösterdiği gözlenmiştir. Materyelin tümüne yakın kısmını içeren kesitlerin parafin takibi ile hazırlanan Hematoksilen-eosin boyalı kesitlerinde değerlendirme yapılmıştır. Ayrıca Mayer's mucicarmine, Alcian blue, Masson'un trikrom boyaları, diastazlı ve diastazsız PAS reaksiyonu uygulanmıştır.

MİKROSKOPİ : İncelenen preparatlarda, yer yer rezidüel over dokusu yanında, nodüler tarzda yerleşmiş tümöral yapı tespit edilmiştir. Tümör histopatolojisinde, iki farklı komponent bulunduğu görülmüştür. Bunlardan birinin, proliferatif stromayla çevrili, değişik büyüklükte epitel adalarından meydana gelen BBT özelliğinde olduğu tespit edilmiştir. Bu adaların, uniform, yuvarlak-polygonal şekilli, sınırları belirgin eozinofilik ya da şeffaf sitoplazmalı, küçük yuvarlak nukleuslu hücrelerden meydana geldiği görülmüştür (Resim 1). Masson'un trikrom boyası ile stroma, bu adaları ve diğer komponentleri çevreleyen, proliferatif alanlar halinde belirginleşmiştir.

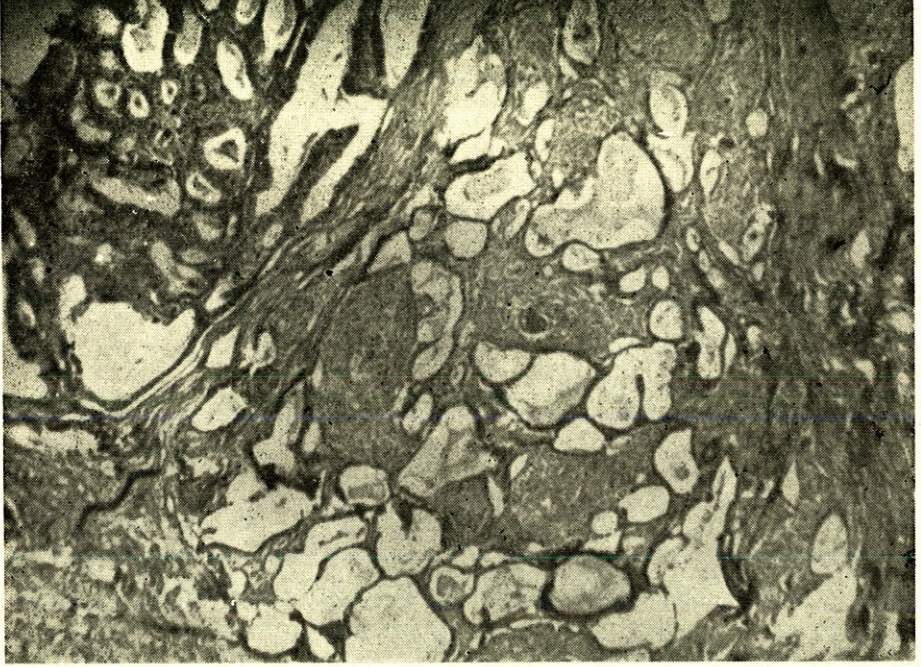
Bir kısım Brenner adalarında, fokal yassı epitel adalarının geliştiği veya küçük kistik alanların oluştuğu tespit edildi. Kistik alanların kübik veya silindirik şeffaf stoplazmalı hücrelerle çevrelendiği ve lümenlerinde yer yer soluk eozinofilik sekret bulunduğu gözlemlendi. Alcian blue ve mucicarmine ile boyanan preparatlarda, bu hücre stoplazmalarının ve lümenlerindeki materyelin müsin içerdiği gösterildi. Bu alanlar aynı zamanda, diastaza rezistan PAS (+) özellikliydi. Brenner adaları içindeki metaplastik yassı epitel alanlarından baş-

ka stromada da dağılmış şekilde, keratin grupları ve yer yer siluet şeklinde yassı epitel dokusu bulunmaktaydı. Diğer komponentin, BBT özelliğine sahip alanlarla genellikle içice tespit edilen karsinomatöz komponent olduğu görülmüştür. İki farklı yapıdan meydana gelen bu komponentde, komponentlerden birini, belirgin konsantrik dizilimler ve glob-korne teşkil eden yassı hücreli karsinom oluştururken, diğ-



Resim 1 - Proliferatif stroma içinde dağılmış değişik büyüklükte; BBT adaları. H-E, (40x).

rini kübik veya silindirik epitelle döşeli, bir kısmı oldukça geniş lümenli bir kısmının Brenner adaları içindeki bez yapılarıyla ilişkisi gösterilebilen adenokarsinom oluşturmaktaydı (Resim 2). Bu alanların nodüler tarzda yerleşen, geniş bantlar ve papiller yapılar oluşturan, gruplaşmış bez yapılarından meydana geldiği, bezlerin kübik basık silindirik şeffaf eozinofilik sitoplazmalı ve hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluştuğu izlenmekteydi. Lümenlerinde Alcian blue ve mucicarmen boyalarıyla müsin olduğu tespit edilen sekresyon bulunmaktaydı. Bu alanların 10 büyük büyütme sahasında, 0-3 mitoz içerdiği, benign ve malign komponentler arasında geçiş formlarının bulunduğu görülmüştür.



Resim 2 - Ortada yer yer yassı epitel metaplazisi ve müsinöz bez yapıları içeren BBT alanları, sol üstte adenokarsinoma gelişimi.

TARTIŞMA

Tüm over tümörlerinin % 1.7-2 sini oluşturan BBT'nün histogenezini hakkında, geçmişte birçok hipotez öne sürülmüş olmakla birlikte, bugün overin örtücü coelomik epitelinden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bu durum, seri kesitlerde tümöral adaların yüzey epiteli ile ilişkisi gösterilerek doğrulanmıştır (1,14,16). Coelomic epitelin (1,11,15,16) veya celomic inklüzyon kistin (12), ürotelial (transisyonel) metaplaziye uğramasıyla meydana geldiği düşünülen BBT, over stromasına benzeyen fibröz bir stromayla çevrili küçük epitelial hücre adalarından oluşur (1,11,15,16). Bu epitelial hücrelerin, üriner traktüs epiteli ile benzerliği, histopatolojik ve ultrastrüktürel olarak doğrulanmıştır (6,7).

Vakamızdaki Brenner adalarında bu özellik, açık bir şekilde görülmektedir. Diğer taraftan, epitel adaları içinde tarif edilen, müsin içeren, basık kübik, veya silendirik epitel ile çevrili kistik yapılar (11), vakamızın zengin olduğu bir görünüme uymaktadır. Diastazlı ve dias-

tazsız PAS, mucicarmen ve alcian blue ile boyandığını göstermiş olduğumuz epitelial müsin karakterindeki bu sekret ve intrasellüler materyeyle sahip tümör hücrelerinin (goblet ve silendirik), coelomik epitelin, değişici epitel metaplazisinden ayrı olarak geliştirdiği bir diğer tip metaplazi ile oluştuğuna inanılmaktadır (1,13). Literatürde de gözlediklerimizle aynı boyanma özellikleri tarif edilmektedir (3,9,10,13).

Son zamanlarda her çeşit tümörde yaygın olarak kullanılmakta olan immünohistokimyasal incelemelerin Brenner tümörlerinde de çok sınırlı şekilde uygulandığı görülmektedir. Buna örnek olmak üzere, tespitli dokularda yapılmış bir çalışmada, Brenner tümöründe prekeratinin gösterildiği ifade edilmektedir (2). Ayrıca teka benzeri stromal hücrelerden steroid yapımının söz konusu olduğu, bunun da hiperöstronizm tarif edilen nadir vakaları açıklayabildiği belirtilmektedir (16). Karsinoembryonik antijen (CEA) ile yapılan bir çalışmada ise bunun diagnostik olmayacak düzeyde sonuç verdiği gözlenmiştir. (13).

MBT nün ilk, 1945 de von Numers tarafından tanımlandığı bilinmektedir (3,9). Roth ve Sternberg benign ve malign formlar arasında bir geçiş formunun bulunduğunu bildirmiş (1971), bunu Proliferatif Brenner Tümörü (PBT) olarak adlandırmışlardır (6). PBT, Brenner tümörünün epitelial adalarındaki papiller görünümlü proliferasyonla karakterlidir. Hücrelerde atipi yoktur. Çok az sayıda normal mitoz bulunabilir. Bu görünümü, mesanenin düşük grade'li papillomu ile son derece benzer özelliktedir (4,6). Ancak bu tümörlerin klinik takipleri, biyolojik davranışları yönünden herhangi bir malign gidiş göstermemiştir (4,11). Son zamanlarda BBT ile MBT leri arasındaki geçiş formlarını, «metaplastik», «proliferatif» ve «düşük malign potansiyelli» olmak üzere üçe ayıran bir sınıflama da bildirilmiştir (8).

Brenner tümörünün gerek proliferatif, gerek malign formu oldukça seyrek görülmektedir. 1984 yılına kadar 24 PBT, 1986 yılına kadar 50 MBT vakası bildirildiği görülmektedir (14,10). Yayınlanan vakaların büyük kısmında gözlenen malign komponent, değişici epitelde oluşmuş, ileri proliferatif gelişmeler veya bu hücre tipindeki malignitelerdir. Vakamızda ise sık rastlanmayan (1,4,9,16) bir malign komponent olarak görülebilecek malignite izlenmiş, bez epitelindeki malign gelişmenin yol açtığı bu alanlarda aynı tip epitelden gelişen kistadenokarsinomlardaki gibi, kist lümine bakan papiler yapılar gözlenmemiş, bunların yerine sırt sırta

vermiş atipik bez yapılarının meydana getirdiği nodüler yapılar görülmüştür. Bu alanlarda, her büyük büyütme alanında tespit ettiğimiz 0-3 arasındaki mitoz sayısı, orta derecede bir maligniteyi göstermektedir. Diğer taraftan, Roth ve Czernobilsky, Brenner tümörlerini mitozun da önemli yer tuttuğu bazı kriterlerle, çeşitli differansiyasyon gruplarına ayırmışlardır (9).

Vakamızda gözlenen diğer malignite, MBT lerinin sık rastlanan malign komponentine uymaktadır. Oldukça differansiye görünümde yassı hücreli karsinoma alanlarından oluşan, yer yer stromaya keratin toplulukları ile uzanan bu malignitede, tek hücre keratinizasyonu ve glob-korne tespit edilmekte, belirgin sellüler atipi izlenmemektedir.

MBT gelişmesi ileri yaşlardadır. Vakamızın da uyduğu gibi genellikle ortalama 60 yaşındaki kadınlarda geliştiği bildirilmektedir (1,3,9, 10). Proliferatif variantın daha erken yaşta geliştiği belirtilmektedir (4).

MBT, WHO tarafından, BBT nün hakim hücre komponentinde meydana gelen karsinomatöz değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Karsinomatöz alanlarla birlikte, BBT ne ait elemanların da mutlaka bulunması gerektiği ifade edilmektedir (4). Diğer taraftan bazı yazarlara göre MBT tanısı için, kesin bazı kriterler aranmalıdır (1,9,11), buna göre :

1— Değişici hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom veya adenokarsinom tipinde belirgin bir malignite bulunmalıdır.

2— Malign komponentler, tipik BBT veya PBT ile birarada bulunmalıdır. Bunlarla malign komponent arasında geçişler gösterilebilmelidir.

3— Birlikte bulunan belirgin müsinöz kistadenoma veya kistadenokarsinoma, Brenner tümörünün komponenti değil, ayrı bir anite olarak değerlendirilmelidir. Ancak Brenner tümörünün epitelial komponentiyle içiçe yer alan glanduler elemanlar, Brenner tümörünün bir parçası sayılmalıdır.

4— Tümörün malignitesine, sadece sitolojik özellikleri ile değil, aynı zamanda stromal invazyonla karar verilmelidir.

5— Overde metastatik karsinoma ihtimali ekarte edilmelidir.

Böylece anlaşılmaktadır ki, kesin bir MBT kararından önce ayırıcı tanısı gereken ovarial maligniteler mevcuttur. MBT vakalarında va-

kamızda izlenen, müsinöz adenokarsinoma komponenti sık olmadığından vakamız çok nadir MBT örneklerinden birini oluşturmaktadır. Diğer taraftan overde papiller müsinöz kistadenokarsinoma ile Brenner tümörünün birlikte olabileceği bilinmektedir (Mikst epitelial tümör) (5,11,14).

Bu durumda incelenen bir ovarial tümörde, müsinöz adenokarsinom alanlarının, MBT komponenti mi olduğu veya ikinci bir tümörü mü ifade ettiği konusunda, dikkatli bir değerlendirme ile karara varmak gereklidir. MBT nün zaman zaman primer endometrioid adenokarsinom ile ayırıcı tanısı gerekebilir. Endometrioid karsinomada, rezidüel endometriozis odaklarının bulunması tanıya yardımcı olacaktır gibi, vakamızda tesbit edilmiş olan boyanma özellikleri ve ayrıca Benign Brenner adaları tanıya imkan verecektir.

Değişici epitel karsinomu görünümünde malign komponent gösteren MBT vakalarında, Benign Brenner adalarının net görülememesi halinde daha önemli olmak üzere, üriner traktüs malignitesinin ekarte edilmesi gereği vardır (9,14).

Brenner tümörlerinde malignite kararı verirken, önemli güçlüklerden biri de, stromal invazyon konusunda olmaktadır. Vakamızda söz konusu olmayan bu güçlüğü bulduğu tümörlerde, epitelial alanların irregüleritesi veya birleşmesi, ileri derecede sellüler epitelial kitleler tarafından stromanın itilmesi, nadiren de desmoplastik stromal reaksiyon, stromal invazyon bulunduğu kararına götürebilecektir.

Vakamızda prognozla ilgili bir sonuca ulaşmak, daha ileri bir tarihte mümkün olabilecektir. Vaka azlığına bağlı olmak üzere literatürde mevcut sınırlı bilgilere göre, hastaların tanıyı takiben en fazla 3 yıl içinde yaşamlarını kaybettikleri gözlenmektedir (1,3,16).

ÖZET

Tüm over tümörlerinin % 1.7-2 sini oluşturan Brenner tümörünün, malign variantı son derece enderdir. İçerdiği değişik malign komponentler, overin primer ve sekonder malign tümörleri ile yakın benzerlikler taşıdığından, tanıda güçlükler yaratabilir. Malign Brenner tümörü olan ve çok nadir bir malign komponent olan müsinöz adenokarsinoma komponentine sahip bir vaka nedeni ile, tümörün histopatolojik özellikleri incelenmiş ve literatür gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

Malignant brenner tumor of ovary

The Brenner Tumor, constitutes approximately 1.7-2 % of all ovarian neoplasms and it's malignant variant is an uncommon tumor. Differentiation of this entity from the primary and the secondary ovarian malignancies, may reveal diagnostic problems due to the presence of common histologic features of malignant Brenner Tumor with mucinous adenocarcinoma is presented and histopathological features of the case are described and discussed.

KAYNAKLAR

1. Blaustein A : Pathology of the female genital tract. Springer Verlag, New York, 1982, pp 662.
2. Ganjei, Nadji M, Pennys NS, Averette HE, Morales AR : Immunoreactive prekeratin in Brenner tumor of the ovary. Int J Gynecol Pathol 1 : 353, 1983.
3. Haid M, Victor TA, Weldon-Linne M, Danforth DN : Malignant Brenner Tumor of the ovary. Cancer 51 : 498, 1983.
4. Miles PA, Norris HC : Proliferatif and malignant Brenner tumors of the ovary. Cancer 30 : 174, 1972.
5. Novak ER, Woodruff JD : Gynecologic and obstetric pathology. Saunders com. Philadelphia 1987, pp 367.
6. Roth LM, Sternberg WH : Proliferatif Brenner tumors. Cancer 27 : 687, 1971.
7. Roth LM : Fine structure of the Brenner tumor. Cancer 27 : 694, 1971.
8. Roth LM, Dallenbach-hellweg G, Czernobi lsky B : Ovarian Brenner Tumors. 1. Metaplastic, proliferatif and low malignant potential. Cancer 56 : 582, 1985.
9. Roth LM, Czernobilsky B : Ovarian Brenner tumors. II. Malignant. Cancer 56 : 592, 1985.
10. Seldenrijk CA, Willig AP, Baak JPA, Kühnel R, Rao BR, Burger CV, Harten JJ, Dijkhuizen GH, Meijer CJLM : Malignant Brenner Tumor. A Histologic, morphometrical, immunohistochemical and ultrastructural study. Cancer 58 : 754, 1986.
11. Serov SF, Scully RE, Sobin LH : International Histological Classification of Tumours. No. 9 Histological typing of Ovarian tumours. World Health Organization. Ceneva 1973.
12. Shevchuk MM, Fenoglio CM, Richard RM : Histogenesis of Brenner Tumors I. Histology and ultrastructure. Cancer 46 : 2607, 1980.
13. Shevchuk MM, Fenoglio CM, Richard RM : Histogenesis of Brenner Tumors. II. Histochemistry and CEA. Cancer 46 : 2617, 1980.
14. Svenes KB, Eide J : Proliferative Brenner tumor or ovarian metastases. A case report. Cancer 53 : 2692, 1984.
15. Waksman M : Pure and mixed Brenner tumors of ovary. Cancer 43 : 1830, 1979.