

Müsinöz Kistadenom ve Benign Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör Birlikteliği: Olgu Sunumu ve Histogeneze Yönelik Bir Tartışma

Coexistence of Mucinous Cystadenoma and Benign Transitional Cell (Brenner) Tumor: Case Report and Discussion on Histogenesis

Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR,^a
Dr. Sibel BEKTAŞ,^a
Dr. Figen BARUT,^a
Dr. Ülkü BAYAR,^b
Dr. Şükürü Oğuz ÖZDAMAR^a

^aPatoloji AD,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Zonguldak

Geliş Tarihi/Received: 04.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Patoloji AD, Zonguldak,
TÜRKİYE/TURKEY
niluferkandemir@yahoo.com

ÖZET Over dokusunda müsinöz ve transisyonel hücreli (Brenner) tümör birlikteliğinin histogenezi tartışmalıdır. Her iki tümörün genetik ve morfolojik benzerlikleri ortak bir kökenden geldiklerini düşündürmektedir. Altmış yaşında kadın hasta kasık ağrısı ile bize başvurdu. Klinik muayenede sağ adneksiyal bölgede hassasiyet ve kitlesel lezyon saptandı. Radyolojik incelemede sağ over yerleşimli, 122 x 90 x 82 mm boyutlarında, hiperekojen, multiloküler kistik lezyon izlendi. Hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-oofektomi operasyonu uygulandı. Histopatolojik incelemede, over dokusunda müsinöz kistadenom komşuluğunda benign transisyonel hücreli tümör saptandı. Benign transisyonel hücreli tümörlerin yaklaşık %30'unda diğer yüzey epitel kökenli over tümörleri ile birliktelik görülmektedir. Bu çalışmada müsinöz kistadenom ve transisyonel hücreli tümör birlikteliği, bu tümörlerin gelişim mekanizmasına yönelik literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Over neoplazileri; müsinöz kistadenom; brenner tümör

ABSTRACT The histogenetic mechanisms of the coexistence of ovarian mucinous tumour and transitional cell (Brenner) tumour remain controversial. Genetic and morphological similarities of the two tumours suggest that they may have a common origin. A 60-year-old female presented with inguinal pain. Right adnexal sensitivity and a solid tumoral mass were detected on physical examination. Radiological studies revealed a hyperechogenic, multilocular and cystic lesion with of 122 x 90 x 82 mm size located in the right ovary. Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed. Histopathological examination of the surgical specimen revealed the diagnosis of ovarian benign transitional cell tumor. Approximately 30% of benign transitional cell tumors are associated with other ovarian tumors of the surface epithelium. The coexistence of mucinous cystadenoma and transitional cell tumor with regard to the developmental mechanisms of these tumors has been discussed here in the light of literature findings.

Key Words: Ovarian neoplasms; cystadenoma, mucinous; brenner tumor

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2009;19(4):236-40

Over dokusunda müsinöz ve transisyonel hücreli (Brenner) tümör birlikteliği nadir görülen, ancak iyi tanımlanmış bir bulgudur. Bu iki tümörün birlikte görülme sıklığı %1-16 arasında değişmektedir.¹⁻⁷ Histogenezi ve morfolojik öncü lezyonları henüz tam olarak tanımlanmamış bu tümörlerin birlikteliği araştırmacılar açısından dikkat çekicidir. Bazı araştırmacılar bu iki tümör tipinin aynı öncü lezyondan köken aldığını savunmaktadır. Bu görüşe göre; klonal olarak ilişkili olan bu tümörler, gelişim basamaklarında oluşan ek mutasyonlar nedeni ile farklı fenotipik özellikler

kazanmaktadır. Her iki tümörün birlikte görülebilmesi, benzer genetik mutasyonlar içermesi, transisyonel hücreli tümörlerde müsinoz metaplazi içeren kistik yapıların bulunması ve tümörlerin içerdiği benzer kalsifikasyon paterni bu görüşü destekleyen bulgulardır.^{8,9} Tüm bu verilere rağmen, bu tümörlerin patogenezi ve progresyonuna yönelik aydınlatılması gereken pek çok nokta bulunmaktadır.

Bu çalışmada, 40 yaşında kadın hasta saptanan müsinoz kistadenom ve transisyonel hücreli tümör birlikteliği, bu tümörlerin histogeneze yönelik literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

KLİNİK BULGULAR

Kasık ağrısı ile başvuran 60 yaşında kadın hastanın pelvik muayenesinde adneksiyal bölgede dokunmakla hassas, yumuşak kıvamlı kitle lezyonu palpe edildi. Ultrasonografik incelemede sağ overde 122 x 90 x 82 mm boyutlarında, hiperekojen, multiloküler kistik lezyon izlendi. Serum CA19-9, CEA ve CA125 düzeyleri normal sınırlar içerisinde saptandı. Pelvik muayenede ve radyolojik incelemelerde diğer pelvik organlarda patoloji görülmedi. Adneksiyal kistik kitle klinik ön tanısı ile hastaya total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) operasyonu yapıldı.

MAKROSKOBİK BULGULAR

TAH+ BSO materyalinin makroskopik incelemede sağ overden köken alan, 122 x 90 x 82 boyutlarında, multiloküler kistik lezyon görüldü. Mukoid materyal içeren kistlerin iç yüzeyi düzgün görünümde olup, kist duvarında 1 cm çapında nodüler kabarıklık izlendi. Bu alanın kesiti krem renkli solid görünümdeydi. Diğer over, her iki tuba ve uterusta patolojik bulgu saptanmadı.

MİKROSKOBİK BULGULAR

Kesitlerde over stromasında tek sıralı, kolumnar epitel ile döşeli kistik yapı izlendi (Resim 1a, b). Döşeyici epitelde goblet hücresi, papiller yapı, atipi, mitoz ve invazyon bulgusu saptanmadı. Kist duvarında dens fibröz stromada solid adalar oluşturan, sitoplazmik sınırları belirgin, oval nükleuslu, yer yer nükleer çentiklenme içeren transisyonel epitel

adacıkları görüldü. Bazı solid adaların merkezinde metaplastik müsinoz epitel ile döşeli dar çaplı kistik boşluklar ve lümenlerinde eozinofilik materyal izlendi (Resim 1c, d). Yaklaşık 20 mm çapındaki bu lezyonu oluşturan hücrelerde pleomorfizm, atipi ve mitoz saptanmadı.

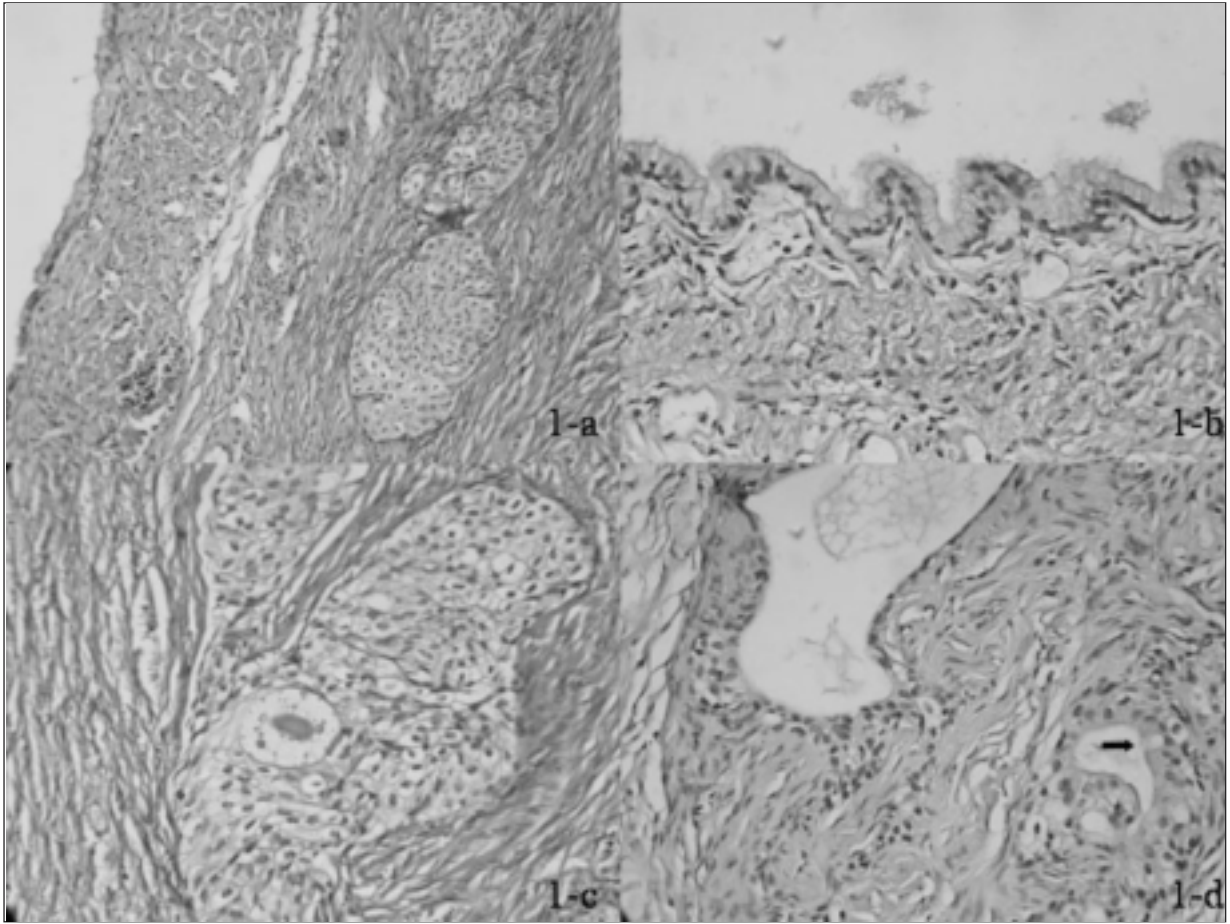
HİSTOKİMYASAL VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Kistik yapıyı döşeyen epitelyal hücrelerde sitokeratin 7, sitokeratin 20, EMA ve CEA ile diffüz sitoplazmik immünreaksiyon izlendi. PAS ve müsikarmin ile epitel hücre sitoplazmalarında fokal histokimyasal reaksiyon saptandı. Nodüler lezyonu oluşturan transisyonel epitel hücrelerinde sitokeratin 7, EMA ve kromogranin ile sitoplazmik immünreaksiyon izlenirken, inhibin ve sitokeratin 20 ile reaksiyon görülmedi. Ki67 ile transisyonel hücrelerin %1'den azında nükleer reaksiyon saptandı. PAS ve müsikarmin ile solid adaların merkezinde yer alan metaplastik epitelde fokal, sekretuar materyalde ise yaygın histokimyasal reaksiyon izlendi (Resim 2a, d). Olgu histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde "müsinoz kistadenom ve benign transisyonel hücreli tümör komponenti içeren kombine tümör" olarak tanı aldı.

TARTIŞMA

Çoğu yüzey epitel kökenli over tümörünün olası morfolojik öncü lezyonları tanımlanmıştır. Seröz tümörlerin over yüzey epitelinden ve inklüzyonlarından, endometrioid ve şeffaf hücreli karsinomların ise overdeki endometriozis odaklarından köken aldığı düşünülmektedir. Müsinoz ve transisyonel hücreli tümörlerinin histogeneze yönelik kesinleşmiş veriler elde edilememiştir. Overin yüzey epitel inklüzyonlarından, mezonefrik kalıntılardan, rete ovary'den köken alabileceği düşünülmektedir. Bu tümörler teratomların komponenti olarak da karşımıza çıkabilirler.^{1,2,6-14} Seidman ve ark. müsinoz tümörlerin Walthard adacıkları (WN) ile yakından ilişkili tümörler olduğunu, ancak benzer bir ilişkinin transisyonel hücreli tümörlerde saptanmadığını bildirmişlerdir.³

Müsinoz over neoplazileri, over tümörleri arasında en büyük boyuta ulaşan tümörlerdir. Over tü-

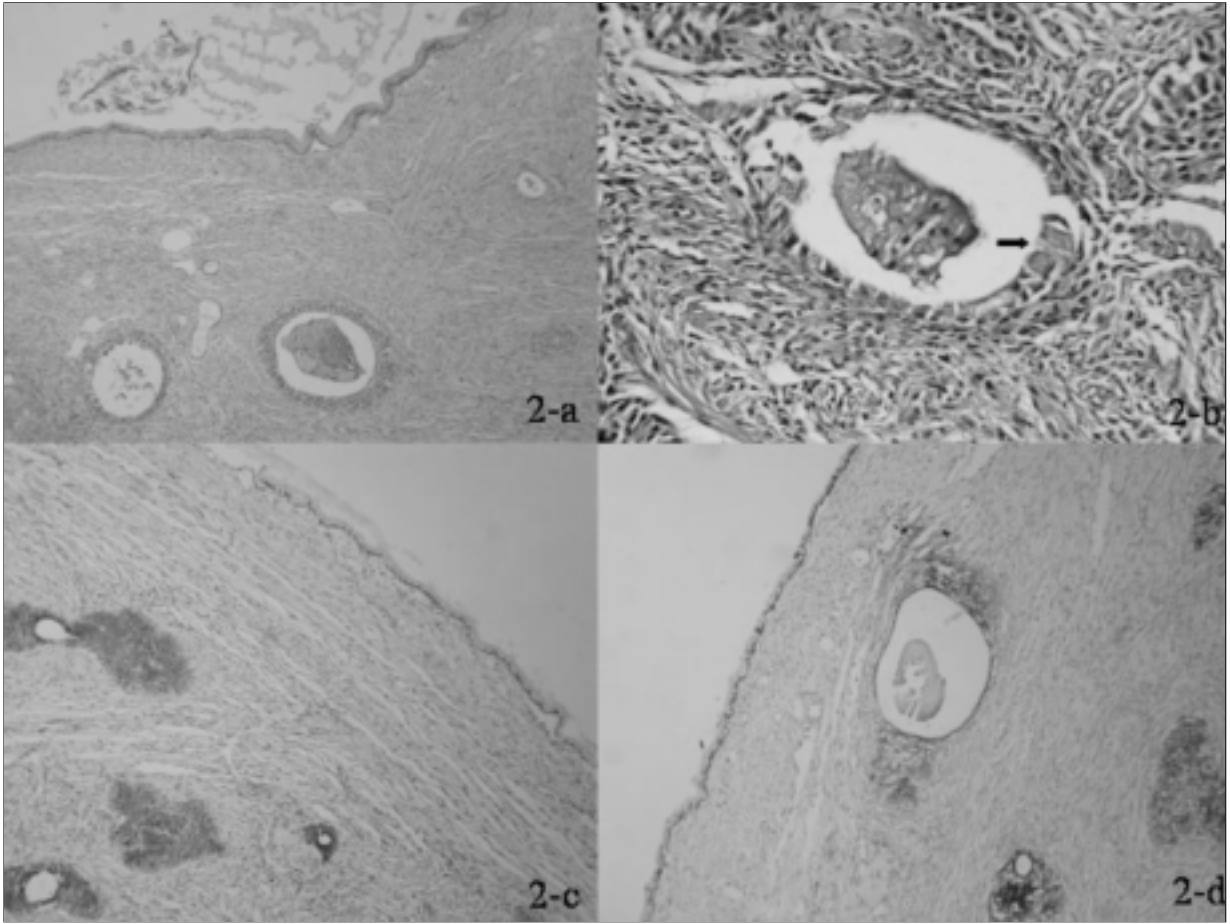


RESİM 1: (a) Müsinöz kistadenom komşuluğunda benign transisyonel hücreli tümör adacıkları (HE, x60). (b) Goblet hücresi içermeyen, endoservikal benzeri müsinöz epitel (HE, x80). (c) Kistik yapı ve müsinöz materyal içeren transisyonel hücre adacıkları (HE, x120). (d) Transisyonel hücre adacıklarının merkezinde müsinöz epitel metaplazisi (HE, x100).

mörlerinin yaklaşık %8-23'ünü oluştururlar. Müsinöz materyal içeren, multiloküle kistik yapılardan meydana gelirler. Solid alanlar tümörün küçük bir kısmını oluşturur. Bu tümörlerin yaklaşık %5' i malign özellikler gösterir. Atipik proliferatif ve mikroinvaziv alanların saptanabilmesi için çok sayıda örnekleme yapılması gereklidir. Genel olarak müsinöz tümörlerin over yüzey epitelinden geliştiği kabul edilmektedir. Normal over dokusunda müsinöz epitel ile döşeli inklüzyonlar ve diğer inklüzyonların epitelinde müsinöz metaplazi nadir görülmektedir. Bu nedenle seröz tümörlerin aksine, müsinöz tümörlerin over dokusundaki inklüzyonlardan gelişmesi olası görünmemektedir.^{1,2,6-10}

Epitelyal over tümörleri arasında en nadir görülen histolojik tip transisyonel hücreli tümördür. Tüm epitelyal over tümörlerinin yaklaşık

%3.2'sini oluştururlar. Östrojen üreten olgular dışında genellikle asemptomatiklerdir. Bu tümörlerin tamamına yakını benignidir. Atipik ve malign formları nadir saptanmaktadır (yaklaşık %0.1). Sıklıkla fibrotik stromada transisyonel epitel ile döşeli solid adalar şeklinde izlenirler. Over korteksinde transisyonel hücre adacıkları nadir görülmektedir. Otopsi serilerinde bu adacıkların sıklığı yaklaşık %1'dir. Bu nedenle bazı araştırmacılar 1 mm'den büyük transisyonel hücre topluluklarını tümör olarak tanımlamaktadır. Müsinöz tümörlere benzer olarak, transisyonel hücreli tümörlerin de histogenezini tartışmalıdır. Transisyonel hücreli tümörlerin morfolojik benzerlikleri nedeni ile WN'lerden köken alabileceği düşünülmüştür. WN'ler en sık tubal serozada görülmekle birlikte, mezosalpinkste, mezoovaryumda ve broad ligamanlarda da bulunabil-



RESİM 2: (a) Müsinöz kist epiteli komşuluğunda kistik yapılar içeren transisyonel hücre adacıkları (Müskarmin, x40). (b) Transisyonel hücreli tümörde müsinöz metaplazi alanları (PAS, x120). (c) Transisyonel hücreli tümörde sitoplazmik kromogranin immünpozitivitesi (BSA-DAB, x40). (d) Müsinöz epitel ve transisyonel hücrelerde sitokeratin 7 immünpozitivitesi (BSA-DAB, x40).

mektedir. Ancak transisyonel hücreli tümörlerin dağılımının WN'lerin doğal dağılım paternine uymaması ve tamamına yakınının over dokusunda saptanması bu varsayımı desteklememektedir. Bir diğer görüş ise transisyonel hücreli tümörlerin, teratomlardan köken alabileceğidir. Teratomların yaklaşık %3'ünde transisyonel hücreli komponent görülmektedir.^{1-3,7-9}

Farklı çalışmalarda müsinöz ve transisyonel hücreli tümör birlikteliği %1-16 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.^{1-3,12,15} Çoğu olguda büyük bir müsinöz tümör komşuluğunda küçük bir transisyonel hücreli tümör odağı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Transisyonel komponentin daha baskın olduğu olgular nadirdir. Kombine tümörlerde müsinöz komponentin belirgin olması bu

komponentin hızlı büyümesi ile açıklanmaktadır. Müsinöz tümörün boyutuna bağlı olarak örnekleme sayısının değişmesi de kombine tümörlerin saptanma sıklığını etkileyen bir faktördür.

Transisyonel hücreli tümörlerde müsinöz epitel ile döşeli kistik yapılar sık görülmektedir. Müsinöz ve transisyonel hücreli tümörlerin yaklaşık %50'si kalsifikasyon içermektedir. Bu kalsifikasyon seröz tümörlerdeki psammomatöz yapılardan farklı olarak spiküler özelliğindedir. Tüm bu morfolojik benzerlikler her iki tümörün ortak bir kökenden geldiğini düşündürmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda kombine tümörlerin benzer genetik mutasyonlar içerdiği gösterilmiştir. Pejovich ve ark. aynı hastada, eş zamanlı olarak farklı overlerde saptanan müsinöz ve transisyonel hücreli tümörlerin

her ikisinin de 12q14-21 kromozomal lokasyonlarda amplifikasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bu araştırmacılar bu iki tümörün klonal olarak benzer olduğunu ve fenotipik farklılıkların her iki tümörde ayrı ayrı gelişen sekonder mutasyonlar sonucu olduğunu savunmuşlardır.⁵

Bizim olgumuzda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak tümör dokusunun büyük çoğunluğu müsinöz kistadenom komponentinden oluşmaktaydı. Transisyonel hücreli tümör komponenti tüm tümör dokusunun yaklaşık %10'unu kaplamaktaydı. Müsinöz komponentin döşeyici epiteli tek sıralı, nükleusları bazalde yerleşim gösteren, yüksek kolumnar hücrelerden oluşmaktaydı. Goblet hücre içermemekteydi. Histopatolojik bulgular endoservikal tip bir müsinöz kistadenom ile uyumlu idi. Literatürde bildirilen kombine tümör olgularında müsinöz komponent sıklıkla endoservikal benzeri özellikler göstermektedir. Transisyonel hücreli tümörlerde solid adaların merkezinde endoservikal tip müsinöz epitel metaplazisi sık görülen bir bulgudur. Kistik yapıların lümenlerinde müsinöz tümörlere benzer sekret içerebilirler. Tüm bu veriler her iki tümörün benzer morfolojik özellikler gösterdiğini düşündürmektedir. Olgumuzda neoplastik over dokusunda, karşı overde ve tubal yüzeylerde WN var-

lığı saptamadık. Bu nedenle bu tümörlerin WN'ler ile ilişkisi hakkında yorum yapmak bizim olgumuz için mümkün değildir. Benzer olarak olgumuzda bu tümörün teratömatöz bir gelişimin komponenti olabileceğine dair morfolojik veriler mevcut değildi.

Metaplastik Brenner tümöründe; transisyonel hücrelerden oluşan solid adalar yanı sıra metaplastik müsinöz epitel ile döşeli kistik yapılar görülebilir. Bazı olgularda bu kistik yapılar büyük boyutlara ulaşabilir. Morfolojik olarak kombine tümörler ile karışabilen bu lezyonlarda kistler sıklıkla uniloküler ve alıılmış müsinöz tümörlere göre küçük boyuttadır. Tümör dokusunun önemli bir kısmı transisyonel hücreli tümörden oluşur. Bizim olgumuzda müsinöz komponent belirgin olup, multiloküle özellikler içermektedir. Tüm bu histomorfolojik bulgular eşliğinde olgu müsinöz ve transisyonel hücreli komponent içeren kombine tümör olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; müsinöz tümörlerde örnekleme sayısının artırılması kombine tümörlerin saptanma sıklığını yükseltecektir. Daha geniş serilerde gerçekleştirilecek, genetik ve ultrastrüktürel yöntemler ile desteklenen çalışmaların sonuçları bu tümörlerin histogeneze yönelik güvenilir bilgiler elde etmemize katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

- Seidman, JD, Russell, P, Kurman, RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. New York: Springer Verlag; 2002. p.791-904.
- Clement PB. Non-neoplastic lesions of the ovary. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p 675-728.
- Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner)neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(11):1753-60.
- Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23(1):41-4.
- Pejovic T, Bürki N, Odunsi K, Fiedler P, Achong N, Schwartz PE, et al. Well-differentiated mucinous carcinoma of the ovary and a coexisting Brenner tumor both exhibit amplification of 12q14-21 by comparative genomic hybridization. *Gynecol Oncol* 1999;74(1):134-7.
- Horiuchi A, Itoh K, Shimizu M, Nakai I, Yamazaki T, Kimura K, et al. Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: a clinicopathological approach. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):309-17.
- Chapman WB. Developments in the pathology of ovarian tumours. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13(1):53-9.
- Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology* 2001;38(2):87-95.
- Karseladze AI. On the site of origin of epithelial tumors of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22(2):110-5.
- Singer, G, Kurman RJ, Chang HW, Cho SKR, Shih IM. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160(4):1223-8.
- Modesitt, SC, Tortolero-Luna G, Robinson, JB, Gershenson D, Wolf JK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):788-95.
- Nomura K, Aizawa S. A histogenetic consideration of ovarian mucinous tumors based on an analysis of lesions associated with teratomas or Brenner tumors. *Pathol Int* 1997;47(12):862-5.
- Shevchuk MM, Fenoglio CM, Richart RM. Histogenesis of Brenner tumors. I: histology and ultrastructure. *Cancer* 1980;46(12):2607-16.
- Resta L, Russo S, Colucci GA, Prat J. Morphologic precursors of ovarian epithelial tumors. *Obstet Gynecol* 1993;82(6):181-6.
- Küçük M, Alpay E, Turhanoğlu B, Ünsür V. [A case of bilateral Brenner tumor associated with mucinous cystadenoma of ovary (A case report)]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1994;4(2):126-9.