



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Tumor benigno de Brenner do ovário:
A propósito de 3 casos clínicos**

Catarina Ferreira da Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Dedico-vos a doçura de cultivarem
“a humildade, a inteligência e a bondade”

Agradecimentos

Este trabalho simboliza o fim de uma longa etapa de aprendizagem, há muito desejada, que nunca teria sido concluída com sucesso sem que cada um dedicasse um pouco de si. Por isso, deixo o meu sincero agradecimento a todas as pessoas que me acompanharam ao longo deste percurso.

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, por ter aceite este desafio, pela sua incansável disponibilidade e pela sua orientação fundamental para a conclusão deste trabalho.

À equipa do Gabinete de Investigação do Centro Hospitalar Universitário Da Cova da Beira (CHUCB), Dr.^a Rosa Saraiva e Dr.^a Márcia Ascensão, pela prestável ajuda e amabilidade.

A todo corpo docente e não docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (FCS-UBI) pelo enriquecimento científico que me proporcionaram e pelo belo acolhimento na cidade da Covilhã.

Aos meus colegas de curso e amigos, companheiros de viagem, pelo apoio, amizade e pela partilha de ideias e sugestões.

Aos meus queridos irmãos, avós e familiares em geral, pelo apoio e confiança que depositaram no meu sonho de, um dia, tornar-me médica.

Ao meu namorado, Miguel, pela paciência, altruísmo e constante motivação.

E por fim, o meu agradecimento mais importante, aos meus pais, os meus dois pilares, pelo amor incondicional e sacrifício, a quem devo tudo o que sou.

Resumo

Introdução: O tumor benigno de Brenner é um tumor epitelial do ovário de apresentação rara que corresponde a 1-2,5% de todos os tumores do ovário. A sua maioria são benignos, mas conhecem-se também os tipos malignos e *borderline*. O diagnóstico é habitualmente realizado em idade pós-menopausa, pelo que o surgimento durante a gravidez é um fenómeno raro. A sua apresentação clínica é geralmente assintomática, por isso, são identificados acidentalmente por exames de imagem ou durante cirurgias realizadas por outros motivos. Ocorrem frequentemente associados a cistoadenomas mucinosos, mas esta relação ainda não se encontra bem esclarecida. O diagnóstico definitivo é histológico obtido através da identificação de ninhos de células de transição do tipo urotelial envolvidos num estroma de tecido fibromatoso, após a remoção cirúrgica do tumor. Neste trabalho, são descritos 3 casos clínicos de mulheres diagnosticadas com tumor benigno de Brenner benigno e, dada a raridade do tumor e a sua apresentação clínica inespecífica, pretende-se clarificar os conhecimentos relativos a este tumor, elucidar quanto à sua etiologia e epidemiologia, compreender as dificuldades diagnósticas inerentes, entender as opções terapêuticas e o prognóstico da doença.

Métodos: Foram recolhidos, de forma retrospectiva, os dados clínicos que constavam no processo clínico de 3 pacientes diagnosticadas com Tumor Benigno de Brenner do ovário no Centro Hospitalar da Cova da Beira. Para o estudo, foram analisados os fatores demográficos, sintomas, as alterações ao exame físico, exames complementares de diagnóstico realizados (ecografia abdominal, tomografia computadorizada), cirurgias ou opções terapêuticas, e os relatórios anátomo-patológicos das respetivas peças operatórias.

Resultados: As 3 pacientes identificadas eram do sexo feminino, duas com idade pós-menopáusia (74 e 66 anos) e uma em idade fértil (42 anos) que se apresentava grávida. Apenas o primeiro caso manifestou-se sob a forma de uma massa abdominal, as restantes eram assintomáticas pelo que o tumor, no segundo caso, foi identificado apenas por ecografia pélvica e, na terceira paciente, durante o parto por cesariana. Imagiologicamente, os tumores apresentavam aparência complexa com áreas solidas e quísticas, com septações e calcificações. Ooforectomia bilateral foi realizada nos dois primeiros casos e, no último caso, a abordagem preferida foi a tumorectomia. A análise histológica revelou, nos 3 casos, a presença de células epiteliais de transição sugestivas de tumor de Brenner benigno do ovário. Nos 3 casos, o tumor estava associado a um tumor secundário, sendo que, em 2 casos tratava-se de um cistoadenoma mucinoso do tipo intestinal e no terceiro caso de um papiloma superficial do ovário. Em nenhum dos casos há registo de recidiva tumoral.

Conclusão: Pela sua raridade, inespecificidade sintomática e aparência complexa, o diagnóstico de um tumor de Brenner torna-se um desafio para os ginecologistas. Os exames de

imagem podem ter um contributo no diagnóstico, mas o tumor de Brenner não possui características imagiológicas definidoras, pelo que a análise histológica é essencial para a confirmação e exclusão de qualquer foco de malignidade. A terapêutica envolve a realização de tumorectomia ou ooforectomia. O surgimento na gravidez é raro e por isso, ainda não são conhecidos os fatores que podem conduzir ao desenvolvimento de tumor de Brenner na gravidez nem o impacto desta doença durante a gestação. É um tumor de excelente prognóstico e uma abordagem mais conservadora deve ser tida em conta caso haja desejo de manutenção de fertilidade futura. Existe a possibilidade dos tumores de Brenner partilharem uma origem clonal comum com os cistoadenomas mucinosos, nomeadamente a partir células de Walthard, possivelmente por influência de fatores hormonais. Os desenvolvimentos a nível de imunohistoquímica e genética molecular podem constituir ferramentas úteis em desenvolvimento no esclarecimento da origem e histogénese deste tumor.

Palavras-chave

Tumor de Brenner, Ginecologia, Ovário, Cistadenoma mucinoso, Gravidez

Abstract

Introduction: Benign Brenner tumour is a rare epithelial tumour of the ovary and represents 1-2,5% of all ovary tumours. There are malignant and borderline types, but most of them are benign. The diagnosis is usually made in post-menopausal women making the occurrence during pregnancy so rare. Clinically, Brenner tumours are asymptomatic, so they are accidentally identified by image exams and during surgery performed by other reasons. They often occur associated to mucinous cystadenomas, but this kind of relation is not well understood. The definitive diagnosis is made by histological analysis of surgically removed tumour. The microscopic findings that define this tumour are the presence of transitional epithelial cell nests (urothelial-like cells) embedded in a fibromatous stroma. We describe 3 clinical cases of 3 women with diagnosis of benign Brenner tumour of the ovary. We pretend to clarify the knowledge related to this tumour, its aetiology and epidemiology, understand all the diagnostic difficulties and its treatment approaches, as well as its prognosis.

Methods: We retrospectively accessed to available clinical information of 3 patients with confirmed diagnosis of benign Brenner tumour of the ovary that were treated in our institution (University Hospital Centre of Cova da Beira). For study purposes, we analysed patients' demographic factors, symptoms, physical examination findings, diagnostic imaging exams (ultrasound and computerized tomography), surgery and other treatments performed, and also, histologic analysis reports.

Results: Two of three female patients were post-menopausal women (74 and 66 years old) and the other was childbearing age (42 years old) and pregnant. Only the first case presented abdominal mass as a symptom, and the remainder were asymptomatic. In the second case, the tumour was detected during a pelvic ultrasound exam and, in the third case, the tumour was identified intraoperatively during a caesarean delivery. On imaging exams, the appearance of the tumour was complex with solid and cystic areas, some septations and calcifications. Bilateral oophorectomy was performed in the first two cases, but in order to preserve the fertility the tumorectomy was the preferred approach in the last case. The histologic analysis revealed the presence of transitional epithelial cells nests which suggests a benign Brenner tumour of the ovary. In all three cases, a secondary tumour was present. Two of them were intestinal-type mucinous cystadenomas and the other one a superficial papilloma of the ovary. No tumoral recurrence was reported.

Conclusion: Diagnosing of Brenner tumour can be a challenge to gynaecologists due to its rarity, generic symptoms and complex appearance. Image exams may help but there are no specific features characterizing Brenner tumours, hence histological analysis is still the most important exam to confirm and exclude any foci of malignancy. The best treatment option is oophorectomy or tumorectomy. The presentation during pregnancy is rare therefore the factors

that lead to tumour growth and its impact on gestation remain unknown. The tumour has an excellent prognosis and it is important to consider a conservative approach to preserve future fertility. There is a chance that Brenner tumours can share the same clonal origin with mucinous cystadenomas from Walthard cells, influenced by hormonal factors. Immunohistochemistry and molecular genetics are potentially useful tools which can help to understand the origin and histogenesis of this tumour.

Key Words

Brenner tumour, Gynaecology, Ovary, Mucinous cystadenoma, Pregnancy

Índice

Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1. Introdução	1
1.1 Objetivos.....	2
2. Materiais e Métodos	3
3. Resultados.....	5
3.1 Apresentação de 3 casos clínicos	5
3.1.1 Caso clínico nº1	5
3.1.2 Caso clínico nº2	6
3.1.3 Caso clínico nº3	7
4. Discussão e Revisão bibliográfica	9
4.1 Contextualização histórica: a origem do Tumor de Brenner.....	9
4.2 Epidemiologia e Classificação	10
4.3 Manifestações Clínicas.....	11
4.4 Produção hormonal: hiperplasia do endométrio e virilização	12
4.5 Diagnóstico e métodos complementares de diagnóstico	13
4.6 Diagnóstico histológico	16
4.6.1 Características macroscópicas	16
4.6.2 Características microscópicas.....	16
4.6.3 Relação entre cistadenoma mucinoso e tumor de Brenner	18
4.7 Imuno-histoquímica e perfil genético.....	21
4.8 Diagnóstico diferencial	21
4.9 Tratamento	22
4.10 Conclusões e perspetivas futuras	23
Bibliografia.....	25
Anexos	31
Anexo nº 1 - Autorização do Conselho de Administração do CHUCB para realização do estudo.....	31
Anexo nº 2 - Parecer de Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior	32

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resumo dos 3 casos clínicos de Tumor de Brenner do ovário	8
Tabela 2 - Resumo do padrão imunohistoquímico dos tumores de Brenner	21

Lista de Acrónimos

CCT	Carcinoma de Células de Transição
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CW	Células de Walthard
HTA	Hipertensão Arterial
OMS	Organização Mundial de Saúde
RM	Ressonância Magnética
TB	Tumor de Brenner
TC	Tomografia Computorizada

1. Introdução

O Tumor de Brenner (TB), foi reconhecido pela primeira vez por Macnaughton-Jones em 1898, recebeu esta designação por Robert Meyer em 1932 em homenagem a Fritz Brenner, patologista alemão que descreveu este tumor muito peculiar no seu artigo “*Das Oophoroma folliculare*” em 1907.(1,2)

Trata-se de um tumor com origem na superfície epitelial do ovário relativamente raro, representa 1,1-2,5% de todos os tumores do ovário,(3) sendo a sua maioria benignos. Aproximadamente 5% são *borderline*, e os malignos representam menos de 1%.(4) Em mais de 25-30% dos casos, o TB está associado a presença concomitante de outro tumor epitelial do ovário,(5) por exemplo cistademonia mucinoso ou seroso.(3) Lesões bilaterais podem ser encontradas em 5-14% dos casos.(6)

A peculiaridade deste tumor prende-se com a sua semelhança histológica com as células uroteliais, fazendo lembrar o tecido do trato urinário inferior, caracterizado pela presença de “ninhos” de células de transição envoltas num estroma ovárico fibroso abundante.(1) Por esta razão era conhecido historicamente como de tumor de células de transição (TCT), mas, atualmente, a nova classificação dos tumores do ovário da Organização Mundial de Saúde (OMS) abandonou o termo TCT para, a partir de 2014, o intitular simplesmente como “Tumor de Brenner”.(5)

Surge habitualmente em mulheres pós-menopausa, com idade média de apresentação situada nos 50 anos de idade, sendo que 71% dos pacientes apresentam mais de 40 anos.(7) Contudo, pode surgir em qualquer idade, inclusive durante a gravidez. Geralmente são tumores assintomáticos, e, por isso, são encontrados acidentalmente através da deteção de uma massa pélvica ao exame físico, exames de imagem, laparotomia, ou mesmo no estudo patológico de uma ooforectomia realizada por outros motivos.(7) Alguns pacientes podem apresentar sangramento vaginal, dor pélvica, massa abdominal de grande dimensões, o que pode levar a retenção urinária, ascite ou síndrome de Meigs.(3) A localização mais típica deste tumor é o ovário, mas existem casos descritos na literatura de tumor extraovarianos, em locais raros como vagina, ligamento largo, útero, testículos, área paratesticular e omento.(8)

Em termos imagiológicos o tumor benigno de Brenner é bastante heterogéneo e não tem nenhuma característica definidora pelo que se confunde com outros tumores do ovário, dificultando o diagnóstico e a abordagem terapêutica. À imagiologia, o aspeto sólido, a pobre vascularização e a presença de calcificações parecem ser características comuns que sugerem benignidade, mas o diagnóstico do TB é essencialmente histológico e este deve ser cuidadosamente avaliado para excluir qualquer foco de malignidade.(3,6)

Desde a sua descoberta, TB foi objeto de curiosidade quanto à sua histogénese. Várias teorias

foram desenvolvidas no sentido de explicar aquilo parece ser um processo celular metaplásico transicional com origem ao nível do epitélio da superfície ovariana (epitélio celómico).(1) Outras origens também foram propostas e incluem: remanescentes mesonéfricos, *rete ovarii*, tumor mucinoso, teratomas e ninhos de Células de Walthard (CW).(9) Contudo, a histogénese ainda não se encontra completamente esclarecida. Vários estudos com recurso a imuno-histoquímica e genética tentam descobrir as características de células precursoras destes tumores, e relacionar a sua origem com o desenvolvimento concomitante de cistadenomas mucinosos.

Por se tratar de um tumor do ovário incomum e com uma apresentação clínica inespecífica, que pode inclusive, mimetizar outros tumores do ovário, pretende-se com este trabalho analisar 3 casos clínicos de pacientes diagnosticados com TB benigno no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), e comparar as manifestações clínicas, as características imagiológicas e histológicas que representam este tumor com o que está descrito na literatura. A propósito destes 3 casos clínicos, procurámos aprofundar o conhecimento relativo a esta doença através de uma revisão bibliográfica atualizada.

1.1 Objetivos

Os objetivos a que nos propomos a abordar são os seguintes:

1. Aprofundar os nossos conhecimentos sobre o Tumor de Brenner do ovário
2. Discutir a etiologia e a epidemiologia associada ao tumor de Brenner do ovário
3. Compreender as dificuldades diagnósticas
4. Entender as opções terapêuticas
5. Perceber o prognóstico da doença

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração deste trabalho, foi solicitada autorização por parte da comissão de Ética da UBI e do CHUCB para obtenção da informação clínica de 3 pacientes previamente diagnosticados com TB benigno no CHUCB. (Anexo nº 1 e nº 2)

Os dados relativos aos dados clínicos que constam no processo clínico, obtidos de forma retrospectiva, bem como os exames complementares de diagnóstico consultados foram devidamente anonimizados respeitando o direito de proteção de dados dos pacientes que serão relatados neste trabalho.

Para o estudo dos casos clínicos, foram analisados os fatores demográficos, os sintomas, as alterações ao exame físico, exames complementares de diagnóstico realizados (ecografia abdominal, tomografia computadorizada (TC), cirurgias ou opções terapêuticas, e os relatórios anatomo-patológicos das respectivas peças operatórias.

Como substrato para fundamentação teórica, foram consultados vários artigos científicos publicados em revistas internacionais, disponíveis na base de dados online *Pubmed*, utilizando a opção de pesquisa com as seguintes expressões: “*Brenner tumor*”, “*benign Brenner tumor of the ovary*”, “*neoplasms of the ovary*” e “*histogenesis of Brenner tumor*”. Apenas foram considerados artigos escritos em língua inglesa e portuguesa.

3. Resultados

3.1 Apresentação de 3 casos clínicos

3.1.1 Caso clínico nº1

Doente de 74 anos, do sexo feminino, caucasiana, menarca aos 16 anos de idade e menopausa aos 45 anos. Uma gestação e um parto natural a termo. Referenciada para a consulta de ginecologia oncológica por volumoso tumor abdominal. À avaliação ecográfica, apresentava útero de pequeno volume, endométrio fino e, desde a escavação pélvica até à região epigástrica, uma volumosa formação expansiva de natureza quística multiseptada na região da porção inferior, com $22,6 \times 19,4 \times 13,7$ cm, de diâmetros longitudinal, transversal e antero-posterior, respetivamente, e que se presumia de origem anexial. O fígado observado não revelava imagens nodulares. A vesícula biliar em vacuidade quase total, com conteúdo multilitiásico. Sem ectasia da árvore biliar intra-hepática. Baço e rins sem alterações valorizáveis do padrão estrutural. Tratava-se de uma mulher com antecedentes de hipertensão arterial (HTA), hipotireoidismo, hemorroidas internas, diverticulose do cólon, portadora de prótese de anca direita. Medicada habitualmente com: sulfato de glucosamina, ibandronato, cálcio, levotiroxina, losartan e aspirina.

Perante a suspeita de tumor do ovário, foi solicitada uma TC abdomino-pélvica com contraste que revelou volumosa formação quística com septações e com área de densidade de tecidos moles extensa e calcificações que media cerca de 20 cm de diâmetro e ocupava grande parte da cavidade abdominal. Aparentava corresponder a lesão neoplásica do ovário. À direita da linha média, existia uma outra formação quística, de menores dimensões, com cerca de 10 cm de diâmetro com densidade de tecidos moles e calcificações. Esta formação não apresentava plano de clivagem com o fundo uterino e, mesmo, com o colo do útero espessado, era difícil estabelecer a existência de planos de clivagem. Havia discreto espessamento da glândula suprarrenal esquerda, mas sem evidência de lesões nodulares. Não se observava derrame peritoneal. Não foram observadas adenopatias das cadeias lombo-aórticas ou das cadeias ilíacas, apenas divertículos do sigmoide. Dada a suspeita de tumor maligno do ovário, esta doente foi proposta para laparotomia exploratória e herniorrafia umbilical no contexto de hérnia umbilical.

Antes da cirurgia, houve registo de um episódio de ida à urgência por insuficiência respiratória associada a dor torácica e aumento dos d-dímeros, mas a suspeita de TEP não foi confirmada pelos exames de imagem realizados.

A cirurgia, realizada em 2011, para remoção do tumor decorreu sem intercorrências e as peças operatórias removidas e o lavado peritoneal foram enviadas para estudo anatomo-patológico. Da avaliação macroscópica, descreveu-se um ovário direito transformado em formação tumoral

multicavitada, a loca maior com 30 cm de maior eixo, contendo material gelatinoso ou filante de parede de superfície interna lisa, acinzentada. Observava-se uma área sólida com 14 cm de maior eixo constituída por tecido branco-rosado, fasciculado e firme, gritante ao corte, com vários quistos envolventes de maiores dimensões. Cápsula era lisa e íntegra. O ovário esquerdo com 3 x 1,5 x 1 cm, em secção, mostrava várias áreas cavitadas, a maior com 1,5 cm, de superfície interna lisa. O restante parênquima era branco-amarelado e elástico.

Microscopicamente, o ovário apresentava-se transformado em lesão tumoral em parte sólida e em parte quística. A parte sólida mostrava um estroma abundante do tipo fibrotecomatoso, sem atipia ou atividade mitótica, envolvendo múltiplos maciços ou quistos revestidos por epitélio do tipo transicional, sem atipia ou atividade mitótica. Estes maciços mostravam frequentemente uma área central formando lúmen com material eosinófilo acelular ou mostravam revestimento por monocamada de epitélio cilíndrico mucossecretor. A lesão estendia-se, em parte, até à cápsula ovárica, que se apresentava íntegra, e no restante mostrava-se envolvida por várias lesões quísticas confluentes, de parede fibrosa, revestidas por monocamada de epitélio mucinoso frequentemente com células caliciformes. Não se identificaram áreas de estratificação epitelial, de atipia ou de atividade mitótica. O ovário esquerdo de aspeto atrofico, com vários pequenos quistos de inclusão periféricos.

No lavado peritoneal detetou-se a presença de células mesoteliais e mesoteliais reacionais, dispostas em fundo com abundante sangue, mas negativo para pesquisa de células neoplásicas. Concluiu-se o diagnóstico de Tumor da Brenner benigno do ovário direito associado a cistadenoma mucinoso do tipo intestinal. Ovário esquerdo era atrofico. Registou-se boa evolução pós-operatória e, desde a intervenção cirúrgica até à atualidade, não há registo de recidiva tumoral.

3.1.2 Caso clínico nº2

Doente de 66 anos de idade, do sexo feminino, com antecedentes de cancro da mama e doença de Parkinson. Referenciada à consulta de Ginecologia oncológica por tumor complexo do ovário esquerdo com área de características sólidas e área de características quísticas, sugestivo de tumor metastático. Medicada habitualmente com alprazolam, levodopa + benserazida, levodopa + carbidopa + entacapona.

Foi proposta para ooforectomia bilateral. Os resultados do relatório de anatomia patológica descreveram, na peça de ooforectomia esquerda, uma formação biloculada, tendo cada uma das locas 1,8 e 2 cm de maior eixo, de revestimento liso, de parede esbranquiçada, elástica e delgada. Identificou-se área de tecido mais denso, com 1 cm de maior eixo, procidente à superfície e constituída por tecido branco e elástico. A segunda peça de anexetomia direita apresentava o ovário 3 cm de maior eixo, de superfície rosada e lisa.

Microscopicamente, o ovário esquerdo mostrava formações quísticas justapostas, de parede em grande parte erosionada, e áreas preservadas, revestidas por monocamada de epitélio mucinoso, onde se identificaram ocasionais células caliciformes. Não havia estratificação, atipia ou atividade mitótica. Nas áreas erosionadas observava-se focalmente a presença de cristais de colesterol envolvidos por reação inflamatória mononucleada. Na espessura da parede dos quistos observava-se um estroma fibroso, denso, com áreas de aspecto fibrohialino e focalmente área correspondendo a tumor de Brenner benigno, com pequenos maciços constituídos por proliferação de células *urotelial-like*, focalmente com diferenciação acinar mucinosa. Externamente observava-se fina faixa de cortical ovárica preservada. Aderente à superfície externa ovárica, observa-se ainda o segmento tubar distal com alterações involutivas. O anexo direito mostrando trompa com alterações regressivas e ovário atrófico com numerosos *corpora albicansa*. Observaram-se ainda pequenos quistos de inclusão periféricos. Pelos achados histológicos conclui-se tratar de um Cistadenoma mucinoso do tipo intestinal do ovário esquerdo associado a tumor de Brenner benigno. Ovário direito atrófico.

3.1.3 Caso clínico nº3

Mulher de 42 anos de idade grávida, com recurso a fertilização in vitro para a concepção. Menarca aos 10 anos. A primeira gestação resultou em nado morto com 39 semanas, encontrava-se na segunda gestação seguida em consulta de obstetrícia por se tratar de uma gravidez de alto risco dada a idade materna. Medicada com ácido fólico, estradiol, progesterona, doxilamina + diciclomina + piridoxina. Como antecedentes pessoais apenas realizou uma cirurgia por síndrome do túnel cárpico.

O parto realizou-se por cesariana eletiva o que revelou um achado ao nível do ovário direito. Foi efetuada biópsia excisional da lesão (tumorectomia). Da análise macroscópica, foi retirado um fragmento irregular com 2,5 x 1,5 cm, mostrando em parte superfície de aspeto papilomatosa, branco-acinzentada, observando-se subjacente um tecido duro-elástico, branco-amarelado.

À microscopia, uma formação ovárica de crescimento exofítico, de aspeto papilomatosa, com papilas grosseiras englobando um estroma do tipo da cortical ovárica com áreas de maior deposição colagénica, revestidas por monocamada de epitélio cúbico, sem atipia nem atividade mitótica. Algumas papilas apresentavam eixo fibrovascular em parte enfartado. Focalmente, na base da lesão, identificava-se área vagamente nodular não excedendo 4 mm com algumas glândulas mucosas e pequenos maciços constituídos por proliferação do epitélio do tipo urotelial sem atipia, por vezes mostrando também no seu seio degenerescência glandular mucosa. Não havia atipia ou atividade mitótica e a lesão estava envolvida por um estroma vagamente nodular, densamente celular constituído por células fusiformes dispostas em feixes. O diagnóstico final foi de Tumor de Brenner benigno associado a papiloma de superfície do ovário direito.

Tabela 1 - Resumo dos 3 casos clínicos de Tumor de Brenner do ovário

Caso	1	2	3
Idade ao diagnóstico (anos)	74	66	42
Antecedentes Sintomatologia	Tumefação abdominal	Neoplasia da mama Sem sintomas	Gravidez Sem sintomas Tumor detetado durante cesariana
Lateralidade Características ecográficas	Unilateral à direita Tumor quístico multiseptado de 22,6×19,4×13,7 cm	Unilateral à esquerda Tumor complexo com área sólida e quística. Sugestivo de metastização	Unilateral à direita Não disponível
Características na TC	Duas formações quísticas, uma com cerca de 20 cm e outra com 10 cm, ambas com septações e com área de densidade de tecidos moles e calcificações. Difícil estabelecimento de planos de clivagem. Aparência maligna.	Não disponível	Não disponível
Tratamento	Laparotomia exploratória com lavado peritoneal e ooforectomia bilateral	Ooforectomia bilateral	Biópsia excisional da lesão, durante cesariana.
Características macroscópicas	Lesão multicavitada, a loca maior com 30 cm de material gelatinoso de parede de superfície interna lisa e acinzentada; A área sólida, com 14 cm, de tecido branco-rosado, fasciculado e firme com vários quistos envolventes de maiores dimensões e com cápsula lisa e íntegra	Biloculada, tendo cada uma das locas 1,8 e 2 cm, de revestimento liso, parede esbranquiçada, elástica e delgada; A área de tecido mais denso, com 1 cm, de tecido branco e elástico	Irregular, de 2,5 x 1,5 cm tecido duro-elástico, de cor branco-amarelado. Superfície de aspeto papilomatoso, branco-acinzentada
Características microscópicas	Estroma abundante do tipo fibrotecomatoso envolvendo múltiplos maciços ou quistos revestidos por epitélio do tipo transicional, sem atipia ou atividade mitótica. Maciços com lúmen composto por material eosinófilo acelular e por vezes revestidos por monocamada de epitélio cilíndrico mucossecretor Cápsula ovárica íntegra; Várias lesões quísticas confluentes, de parede fibrosa, revestidas por monocamada de epitélio mucinoso frequentemente com células caliciformes.	Formações quísticas justapostas, revestidas por monocamada de epitélio mucinoso, e ocasionais células caliciformes; Estroma fibroso, denso, fibrohialino e focalmente área correspondendo a tumor de Brenner benigno, com pequenos maciços de células urotelial-like, focalmente com diferenciação acinar mucinosa; Pequenos quistos de inclusão periféricos. Não realizado	Exofítico, com papilas grosseiras revestidas por monocamada de epitélio cúbico; Área nodular de 4 mm com glândulas mucosas e maciços constituídos por proliferação do epitélio do tipo urotelial sem atipia, por vezes, mostrando no seu seio degenerescência glandular mucosa. Estroma nodular, densamente celular constituído por células fusiformes dispostas em feixes.
Lavado peritoneal Diagnóstico definitivo	Negativo para células neoplásicas Tumor de Brenner benigno do ovário direito associado a cistadenoma mucinoso do tipo intestinal	Não realizado Cistadenoma mucinoso do tipo intestinal do ovário esquerdo associado a tumor de Brenner benigno	Não realizado Tumor de Brenner benigno associado a papiloma de superfície do ovário direito

4. Discussão e Revisão bibliográfica

4.1 Contextualização histórica: a origem do Tumor de Brenner

O tumor de Brenner tem sido objeto de interesse científico considerável desde a sua descoberta, mesmo antes de adquirir a sua designação atual, pela sua raridade e pelas suas peculiaridades patológicas e anatómicas.(10)

Fritz Brenner, patologista alemão, descreveu em detalhe este tumor, muito peculiar, no seu artigo “*Das Oophoroma folliculare*” em 1907, e parece ser esse o motivo pelo qual o tumor ficou a ser nomeado assim, por Robert Meyer em 1932.(1,2) Mas as primeiras descobertas de casos de tumor de Brenner parecem remontar a datas anteriores sob designações diferentes. O primeiro reconhecimento acredita-se ter sido em 1898 por Mac-Naughton Jones,(1) mas há quem considere que a publicação de Rosinski em 1896, na qual se referia a “tumores endoteliais do ovário”, já adivinhava um provável tumor de Brenner.(10)

Eram descritos, inicialmente, como tumores sólidos do ovário, microscopicamente constituídos por tecido conjuntivo semelhante ao estroma ovárico, que englobava centros mais ou menos numerosos de células epiteliais que faziam lembrar os folículos ovarianos. Posteriormente, muitos investigadores descartaram a possibilidade de que haver qualquer relação histológica ou genética entre o epitélio do tumor de Brenner e o epitélio folicular, como afirmava Brenner.(10)

Pelo contrário, as notáveis semelhanças histológicas encontradas entre as células epiteliais do trato urinário e as do tumor de Brenner motivaram os cientistas a procurar uma possível explicação e várias hipóteses surgiram no que concede à sua origem, como por exemplo, a partir: dos remanescentes de CW, do epitélio germinativo superficial do ovário, do *rete ovarii*, de teratomas e até do estroma ovárico.(11) Possivelmente, em algum momento estas células precursoras sofriam uma transformação que levava o tumor a adquirir um fenótipo urotelial. Arey (11) analisou tumores de Brenner de secções seriadas de peças tumorais e verificou que os ninhos dispersos no estroma que se observavam nas lâminas, na verdade correspondiam tridimensionalmente a um sistema labiríntico único com diversas ramificações, sem massas separadas em ninhos ou ilhas. Verificou ainda que a origem dessas ramificações parecia advir de uma placa delgada de epitélio germinativo da superfície do ovário admitindo que a origem dos tumores de Brenner fosse a partir do epitélio celómico. Na verdade, até hoje, a verdadeira origem ainda não está completamente esclarecida, apesar de haver algum consenso de que a origem mais provável seja a partir de CW, dado as semelhanças histológicas e imunohistoquímicas entre os 2 tipos celulares. Quando estes tumores surgem associados a teratomas, admite-se a possibilidade de terem uma origem germinativa.(12)

Inicialmente, achava-se que o tumor de Brenner fosse apenas benigno, mas à semelhança de alguns tumores do ovários mucinosos, o primeiro caso de tumor maligno de Brenner foi descrito por Von Numbers em 1945.(7) E em 1950, o primeiro caso de tumor de Brenner extraovariano foi reportado por Robinson.(8)

Roth and Sternberg, em 1971, descreveram uma forma incomum de tumor de Brenner, uma forma intermédia entre o tipo benigno e o tipo maligno que descreveram como “*proliferating Brenner tumor*”. Esta forma intermédia era caracterizada por um grau proliferativo semelhante ao carcinoma de células de transição papilar da bexiga, mas com mínimas mitoses e sem invasão do estroma, o que o diferencia do tumor maligno de Brenner,(13) e atualmente recebe a designação de *borderline*.

4.2 Epidemiologia e Classificação

O TB é um tumor relativamente raro, correspondendo a cerca de 1,1-2,5% de todos os tumores do ovário.(3) Atualmente, pertence ao grupo dos tumores epiteliais do ovário e representa aproximadamente 5% dos tumores epiteliais benignos do ovário. São na sua grande maioria benignos, pois menos de 5% são *borderline*, e menos de 1% são malignos.(4) Em mais de 25-30% dos casos, o TB está associado a presença concomitante de outro tumor epitelial,(5) por exemplo cistademonia mucinoso ou seroso,(3) mas também pode surgir associado a teratomas, stroma ovarii e, mais raramente, linfomas.(3,14)

Segundo a antiga classificação da OMS, devido às semelhanças histológicas com o epitélio urotelial, o TB pertencia a uma subclasse de tumores epiteliais do ovário chamada tumores de células de transição.(15) Nesta subclasse estavam incluídos os tumores do tipo benigno: o tumor de Brenner e o tipo metaplásico; os tumores do tipo *borderline*: o tumor de Brenner *borderline* e o tipo proliferativo e os tumores do tipo maligno: carcinoma de células de transição e o tumor de Brenner maligno.(15)

Em 2014, surge uma nova classificação OMS para os tumores do ovário que eliminou o termo “Tumores de Células de Transição”, para passar a adotar a simples designação “Tumores de Brenner”.(5) Dentro desta categoria, inclui-se o tumor de Brenner benigno (ou simplesmente “tumor de Brenner”), tumor de Brenner *borderline*/proliferativo atípico e o tumor de Brenner maligno.(5) Dado que a maioria dos TB são benignos, o termo “Tumor de Brenner” dispensa o termo benigno.

O carcinoma de células de transição (CCT), que previamente era uma entidade independente e também pertencia ao grupo de “tumores de células de transição” pelas semelhanças em termos de perfil imunohistoquímico e molecular, é atualmente considerado uma variante do carcinoma seroso de alto grau ou, menos frequentemente, do carcinoma endometriode.(5,16)

4.3 Manifestações Clínicas

O TB surge habitualmente em mulheres de idade avançada, predominantemente no período pós-menopausa, sendo mais frequente em idades compreendidas entre a quinta e a sétima décadas.(6) Nos 3 casos estudados, todos os tumores eram do tipo benigno e a média de idades situava-se nos 60 anos, o que parece estar de acordo com o esperado na literatura. Em 2 dos casos, as mulheres encontravam-se no período pós-menopausa, e apenas 1 em idade fértil enquanto grávida. Sabe-se que a percentagem de mulheres em fase pós menopausa pode atingir os 71%.(3) A idade média de diagnóstico ronda os 50 anos,(7) mas pode variar, sendo que a forma benigna do TB tende a surgir mais cedo, enquanto que as variantes *borderline* e maligna afetam principalmente as mulheres mais velhas.(3) Contudo, o TB pode ser diagnosticado em qualquer idade e pode surgir também em mulheres de idade fértil, inclusive em mulheres grávidas, mas este é um fenómeno raro.(3) Até à atualidade, é incerto o efeito que este neoplasma pode causar na gravidez.(17)

Nos casos 2 e 3, as pacientes não apresentavam sintomas, pelo que o tumor foi detetado apenas através de uma ecografia pélvica (caso 2) e durante a realização de um procedimento cirúrgico, uma cesariana (caso 3). De facto, na sua maioria, os TB não apresentam sintomatologia, e são muitas vezes detetados acidentalmente através da palpação abdominal, exames de imagem, como ecografia, TC ou Ressonância Magnética (RM), ou mesmo durante uma intervenção cirúrgica realizada por outro motivo.(6,7,18,19) As indicações para realização de cirurgia são habitualmente leiomiomas, massas pélvicas ou anexais, ou dor pélvica.(9) Não é incomum, durante uma análise microscópica também serem descobertos incidentalmente.(7)

A paciente apresentada no caso 1, pelo contrário, apresentava, como sintoma, uma tumefação abdominal. Dada a sua natureza benigna, os TB podem permanecer assintomáticos até atingirem grandes dimensões, apresentando sintomas inespecíficos, essencialmente compressivos, como acontece com outros tumores do ovário.(7,18) É comum os tumores de Brenner coexistirem com outros tumores do ovário, como por exemplo, os tumores mucinosos, serosos ou teratomas,(14) que por vezes ocupam a maior proporção do neoplasma e por atingirem um crescimento maior estão na origem destes sintomas.(18) Os pacientes habitualmente procuram ajuda médica por apresentarem desconforto, dor abdominal, abdómen distendido, massa pélvica, ou alterações menstruais.(6,20) O sangramento uterino pode representar 10-50% dos casos.(3) Quando extremamente grandes, podem originar retenção urinária, comprometimento pulmonar ou cardiovascular se houver elevação diafragmática ou compressão de grandes vasos.(6,18) Ascite e derrame pleural também podem estar presentes, constituindo a chamada síndrome de Meigs.(3) Há descrição de casos com quadro de abdómen agudo devido a torção de ovário na presença de TB.(21)

Apesar de, no passado, os TB serem considerados hormonalmente inertes,(22) existem diversos autores que associam a capacidade de produção de estrogénio por parte do estroma do TB ao

desenvolvimento de sangramento vaginal ou hiperplasia/alterações do endométrio.(6,17,22) Além da atividade estrogénica, também acredita-se que o estroma do TB possa contribuir para hirsutismo ou virilização, mas é uma condição relativamente rara.(1,19)

Habitualmente nos pacientes com diagnóstico de TB não se identificam antecedentes pessoais e familiares de cancro do ovário.(6) São geralmente mulheres com pelo menos uma gravidez no passado, mas não parece haver relação entre a paridade e este tumor.(20) Em termos raciais não é possível estabelecer qualquer tipo de associação.(20)

Analiticamente, os pacientes diagnosticados com TB não apresentam alterações relevantes nos testes laboratoriais que sejam relacionáveis com o tumor. O CA 125 também raramente está elevado, e quando os seus valores são superiores aos valores de referência não parece ser o melhor marcador que permita fazer a distinção entre benignidade e malignidade.(6)

A localização onde é mais comum encontrar o tumor de Brenner é no ovário, no entanto, existem relatos de casos de tumor extraovarianos em locais bastante invulgares, como por exemplo, no ligamento largo, útero(8) ou vagina.(23) Ao contrário do que seria expectável, este tumor não se resume só ao aparelho ginecológico feminino, pois também já foram identificados TB em testículos,(19,24) área paratesticular como o epidídimo,(24) omento,(8) e “ovotestis” encontrado num paciente hermafrodita.(25)

4.4 Produção hormonal: hiperplasia do endométrio e virilização

Um ponto de controvérsia na literatura em relação ao TB residia no facto de este ser capaz ou não de produção hormonal. Inicialmente, muitos autores defendiam que o TB não possuía essa capacidade, e isso, de certo modo, fazia sentido dado que o tumor de Brenner não apresenta sintomatologia ou esta é muito rara. O sangramento anormal, verificado em algumas pacientes, era atribuído à presença de alterações uterinas que aconteciam por coincidência e não estavam relacionadas com o tumor.(26)

Contrariando esta suposição, vários estudos em que o endométrio estava disponível para análise, vários autores avaliaram histologicamente o tecido do endométrio de mulheres com TB submetidas a intervenções cirúrgicas e verificaram que havia efetivamente alteração endometrial associada, como por exemplo: hiperplasia endometrial, carcinoma do endométrio ou formação de pólipos.(22,27) Estas alterações podem atingir valores de 75% em mulheres pós menopausa.(26) Perante isto, colocaram a hipótese de o sangramento anormal ser um sintoma atribuível às alterações endometriais causadas pela estimulação hormonal, nomeadamente, o estrogénio produzido pelas células tumorais do TB. Acrescenta-se ainda, o estrogénio urinário anormalmente elevado em mulheres pós menopausa e alterações citológicas vaginais compatíveis com um aumento de estrogénio, que não seria expectável em mulheres pós

menopausa na ausência de tumor.(22) Além da evidência microscópica de grânulos lipóides em alguns tumores, tanto no componente epitelial do tumor como no seu estroma, também foi demonstrado, através da incubação *in vitro* de tecido do tumor, a conversão de androstenediona em estrona e estradiol (17) reforçando a hipótese de que haja produção hormonal pelo TB,(13) mesmo que esta seja apenas ocasional.

Também se pensa que o estroma ovariano, que circunda o TB, também tenha em parte contribuído na produção hormonal. O epitélio do tumor à medida que se desenvolve e cresce dentro o ovário, pela ação de estiramento contra as células estromais, induz alterações no estroma ovariano adjacente, e este reage aos ninhos de células epiteliais do TB como de folículos maduros se tratassem.(20) Ocorre diferenciação das células do estroma que adquirem características semelhantes às células da teca, lembrando o processo de luteinização. Sabe-se que este processo acontece em alguns tumores e esta pode ser uma possível explicação para o sangramento anormal provocado pelo TB.(20) Aparentemente, nenhum dos casos aqui expostos apresentava sinais de alteração hormonal que apontem para que haja produção de hormonas por parte dos tumores aqui estudados.

Ainda que não bem compreendida, a atividade hormonal do TB não se resume somente ao hiperestrenismo. Existem casos descritos na literatura de virilização, com manifestações clínicas de hirsutismo, associada à presença de TB (1) e onde se verifica que os níveis de testosterona normalizaram após a remoção cirúrgica do tumor.(28) Além disso, parece haver expressão de recetores de androgénios e enzimas de síntese hormonal, como é o caso da *aldoketo redutase AKR1C3 (HSD17 B5)*, em alguns tumores.(26) Se por um lado, os TB podem consistir numa fonte de androgénios, por outro, acredita-se que um ambiente androgénico, como ocorre no período pós menopausa, seja propício à estimulação e proliferação do epitélio do TB, principalmente no TB do tipo *borderline*.(23,29) O processo de gravidez em si, ou mesmo, os tratamentos de fertilidade, poderiam constituir fatores de desregulação hormonal que poderiam propiciar o surgimento destes tumores, como acontece no caso 3, mas não temos elementos que nos levem a confirmar esta hipótese, por isso mantém-se meramente especulativa.

4.5 Diagnóstico e métodos complementares de diagnóstico

Para a realização do diagnóstico definitivo do TB é necessário haver confirmação histológica do tumor, obtido, habitualmente, após a realização de uma ooforectomia. Nos 3 tumores estudados, apenas a análise histológica permitiu afirmar, com certeza, o diagnóstico de TB do tipo benigno associado a outro neoplasma. Todos os exames de imagem realizados previamente à cirurgia, exceto no caso nº3 que não foi realizado, apontavam no sentido de malignidade: o 1º por apresentar características compatíveis com cistadenocarcinoma, e o 2º, que pelo contexto clínico de neoplasia da mama, apontava para um possível tumor metastizado, mas o

que se verificou pelo resultado anátomo-patológico foi que se tratavam todos de TB do tipo benigno.

Por ser um tumor com características imagiológicas inespecíficas, existe, atualmente, uma preocupação em obter indícios imagiológicos característicos que permitam suspeitar de que se trata de um TB pré-operatoriamente, ou pelo menos, prever de algum modo, o seu risco de malignidade e assim decidir qual a melhor conduta terapêutica, optando por técnicas menos radicais, principalmente em mulheres que pretendem preservar a fertilidade.(6) De notar, que o diagnóstico através de exames de imagem é comumente incidental.

O primeiro exame imagiológico habitualmente solicitado é a ecografia abdominal ou transvaginal. Em vários estudos que recorreram a avaliação ecográfica de TB verificou-se que a maioria dos TB são unilaterais, e que apenas uma pequena parte se apresenta bilateralmente, cerca de 5-14%.(3) Quando isto acontece, levanta a suspeita de TB do subtipo *borderline* ou maligno, embora, seja controverso assumir este preceito, porque, para além do número reduzido destes tumores, estes na sua maioria têm uma apresentação unilateral. Quanto à lateralidade, em alguns estudos verifica-se uma predominância do tumor à esquerda,(3,27) chegando aos 82%,(6) mas noutros estudos esta proporção não se verifica.(20) Nos 3 casos relatados, a apresentação foi unilateral, sendo que 2 foram à direita e apenas 1 à esquerda, o que contraria um pouco a literatura, mas dado o número reduzido de casos, esta característica não parece ser um fator relevante para a distinção imagiológica de um TB.

Ecograficamente, os TB apresentam predominantemente características sólidas, alguns podem conter componentes quísticos, com ou sem componente sólido associado.(6) Nos casos 1 e 2, ambos os tumores aparentavam características ecográficas complexas, o caso 1 com aspeto quístico multiseptado, e o caso 2 uma visível área de características sólidas e uma área de aspeto quístico. Aparentemente, os TB benignos apresentam maior componente sólido e menor componente quístico, em relação ao do tipo malignos ou *borderline*, enquanto que a presença de projeções papilares e uma parede quística interna mais irregular podem levantar a suspeita de maior risco de malignidade,(3) mas ainda assim, apesar da suspeita de malignidade inicial, do aspeto complexo, quístico e multiseptado, o resultado anatomo-patológico dos tumores 1 e 2 não confirmou essa hipótese, acabando por concluir-se um diagnóstico benigno. Quanto ao tamanho, as dimensões do TB podem ser variáveis. Acredita-se que a média do diâmetro do TB benigno varie entre 2-8 cm,(3) podendo atingir 10 cm.(6) Dimensões superiores, na ordem dos 30 cm, parecem caracterizar os tumores *borderline* ou malignos.(3) No nosso estudo, as dimensões do tumor eram variáveis de acordo com o método diagnóstico utilizado. Os tumores mais pequenos com dimensões entre 2 a 2,5 cm, estão de acordo com o que seria expectável para um TB benigno. O tumor de maior dimensão (caso 1), com mais de 20 cm, poderia levantar a suspeita de um tumor mais agressivo, mas é de notar, que os TB combinados com cistadenomas mucinosos também podem atingir grandes dimensões e contribuir em parte para o aspeto quístico de alguns tumores,(30,31) justificando assim porque um TB benigno, habitualmente de

pequeno tamanho, pode apresentar dimensões tão grandes. Um dos maiores TB benigno associado a um cistadenoma mucinoso foi descrito na literatura e media cerca de 52cm de maior eixo e com 20,7Kg.(18)

Apesar das características da vasculatura tumoral, não terem sido estudadas nos 3 casos, sabe-se que através da avaliação de Eco-Doppler, os TB benignos apresentam pouca ou quase nenhuma vascularização. Pelo contrário, os TB malignos e *borderline* tendem a apresentar um grau moderado a alto de fluxo sanguíneo(3) e este é um fator de distinção. Também, a presença de calcificações no TB benigno representa 81-87%.(3,6)

Os achados imagiológicos obtidos através de TC assemelham-se às características ecográficas inespecíficas descritas acima. São tipicamente tumores sólidos de pequenas dimensões com pequenos quistos e são facilmente visíveis calcificações ponteadas de aspeto amorfo contidas na massa sólida.(31) A sua aparência pode não ser apenas sólida, mas também solido-quística ou quística, de aspeto amorfo, com bordo regular, e pode ser morfologicamente redonda, oval, irregular ou lobulada.(31) Os tumores *borderline* ou os malignos são caracterizados por serem predominantemente solido-quísticos ou quísticos,(31) com paredes espessas irregulares, septos espessos e conterem projeções papilares.(32) No caso 1, a lesão descrita era volumosa com 20 cm, ocupando quase a totalidade da cavidade abdominal, e tinha uma aparência quística com septações. A sua grande dimensão e pelo seu aspeto complexo, favoreciam a suspeita de malignidade. A outra lesão associada de aspeto quístico, de 10 cm, apresentava densidade de tecidos moles e calcificações e, à partida, aparentava corresponder histologicamente àquele que mais tarde viria a ser o tumor de Brenner representado pela parte sólida obtida na peça histológica. Pelo facto de não haver plano de clivagem com o útero, tudo apontava para uma presumível lesão tumoral com 2 componentes distintos, um quístico e um sólido, de características malignas que obrigaria a uma intervenção cirúrgica dirigida para uma patologia maligna. Na TC, o TB geralmente tende a ser ligeiramente captante, enquanto que o tumor *borderline* e maligno parece ter um realce moderado a elevado,(31) mas esta informação nestes casos clínicos não foi obtida. Resumidamente, as principais manifestações de um tumor que permitem suspeitar de um TB num exame de imagem como a TC são: identificação de 1) massa sólida num tumor de pequenas dimensões, ou 2) massa solido-quística com múltiplas alterações quísticas durante o crescimento do tumor, ou 3) lesão quística única com bordo sólido aquando do aumento do grau de alterações quísticas, necrose e destruição septal, que se desenvolvem à medida que o tumor vai progredindo.(31)

A RM é o método complementar de diagnóstico (MCD) mais acurado para investigação de tumores anexais, contudo não foi solicitado em nenhum dos nossos doentes. Os TB parecem demonstrar um sinal de intensidade em T2 mais baixa do que as outras massas tumorais não fibróticas do ovário, mas de intensidade semelhante aos fibromas.(33) Esta semelhança deve-se ao facto de o TB conter um estroma abundante de tecido fibroso. Aparentemente, os TB têm um aspeto mais homogéneo e distinguem-se dos fibromas e fibrotecomas por apresentarem

frequentemente outros neoplasmas coexistentes ipsilateralmente.(33) Os TB benignos parecem apresentar um padrão sólido homogêneo ou cístico unilocular, enquanto que os *borderline* e malignos apresentam um padrão cístico multilocular com septos espessos irregulares e as suas porções sólidas apresentam um sinal mais hiperintenso do que correspondente benigno.(15)

4.6 Diagnóstico histológico

4.6.1 Características macroscópicas

Em termos de aparência macroscópica, os TB benignos são habitualmente pequenos, sólidos, com superfícies de corte firmes, de cor branco-amarelado ou acinzentado e algumas calcificações.(3) Exceto no caso nº1, em que o TB de 14 cm ultrapassava um pouco o tamanho esperado para um TB benigno, nos restantes casos, os respetivos TB eram de dimensões reduzidas com cerca de 2cm. Da análise macroscópica, os tumores nº1 e 2º apresentavam textura e cor esbranquiçada semelhante ao descrito na literatura, mas também várias formações quísticas, representadas por cavitações ou locas. No caso 1, a loca maior com 30 cm correspondia ao cistoadenoma mucinoso, enquanto que a área sólida de 14 cm, correspondente ao tumor de Brenner, de aspeto firme e fasciculado, apresentava vários quistos envolventes. Apesar de sólidos, os TB podem apresentar características quísticas, mas estas são geralmente mais associadas ao tipo *borderline* ou maligno. O conteúdo dos quistos pode ser aquoso ou mucoide. Uma das principais causas para o aspeto quístico apresentado pelos tumores benignos é precisamente a presença concomitante de tumores císticos mucinosos(3), como acontece no caso nº1 e 2.

No caso nº3, o fragmento de tumorectomia analisado apresentava uma superfície papilomatosa, que correspondia a um papiloma superficial do ovário, uma lesão que não é muito comum encontrar em concomitância com TB. O restante tecido duro-elástico em tons esbranquiçados assemelha-se ao esperado num TB benigno.

Os TB do tipo maligno podem apresentar um especto necrótico ou hemorrágico e nos de tipo *borderline* pode adivinhar-se projeções papilares, com a diferença de que estas são projeções intraluminais, enquanto que em caso de papiloma o aspeto papilar se deve a um crescimento exofítico, ou seja para o exterior do ovário.(3)

4.6.2 Características microscópicas

Microscopicamente os tumores de Brenner apresentam 2 tipos histológicos que os definem caracteristicamente: 1) o epitélio de transição agrupado em forma de “ninhos” (*nests*) ou ilhas redondas ou ovais de células epiteliais semelhantes ao epitélio urotelial, rodeadas por um 2) estroma denso abundante em tecido fibroso, semelhante ao estroma do ovário. O epitélio é tipicamente do tipo transicional com células mais periféricas “basaloides” em forma de fuso, orientadas perpendicularmente à membrana basal, semelhantes às células basais do epitélio

urotelial, e mais centralmente células poligonais ou ovais orientadas paralelamente à membrana basal.(1) Estas últimas contendo citoplasma anfofílico, claro e um núcleo oval com sulcos longitudinais proeminentes, caracteristicamente conhecidos como “grão de café”, com cromatina finamente dispersa.(1) As células em direção ao centro do ninho adquirem características de maturação semelhantes aquelas encontradas nas camadas intermédias do epitélio de transição, com evidência de aumento do tamanho celular e alteração do eixo longo em relação à membrana basal.(1) Apesar de serem predominantemente sólidos, alguns ninhos de células epiteliais podem conter um lúmen central de material amorfo e rosado. Em alguns ninhos, pode haver vacúolos e células mucinosas cuboides,(1) que podem confluír e conferir um aspeto quístico ao tumor. É possível observar em alguns casos, na camada de células mais luminal, a presença de metaplasia para epitélio mucinoso glandular,(20) como acontece com o caso nº1 onde se identifica um lúmen revestido por uma monocamada de epitélio cilíndrico mucossecretor. Já no estroma, predominantemente fibroso e denso, pode ocorrer formação de colagénio com tendência a hialinização ou calcificações.(20) É possível que alguns tumores apresentem predominância de um dos componentes. Uns podem apresentar maior componente fibroso do que outros em que predomina o tecido epitelial.(20)

Nos casos apresentados não houve necessidade de recorrer a microscopia eletrónica, porém em alguns estudos que recorreram a esta técnica relatam que ultra-estruturalmente verifica-se que, à medida que se progride para o centro dos ninho de células epiteliais, há uma diminuição progressiva do número de polirribossomas e uma proeminência de telolisossomas no citoplasma das células epiteliais, bem como o aparelho de Golgi se apresenta bem desenvolvido.(1) A superfície das células é coberta por microvilosidades curtas e regulares, e apresenta desmosomas bem desenvolvidos entre as membranas plasmáticas das células adjacentes.(1)

Alguns tumores podem estar associados a quistos de inclusão. Nem sempre estão presentes, mas quando existem na presença de um TB colocam a hipótese de a origem do TB derivar de um processo de metaplasia transicional que ocorre a partir de quistos de inclusão celómicos.(1) Além desta teoria não ser muito aceite atualmente, no caso nº2, a presença de quistos inclusão foi detetada no ovário contralateral, o que descarta ainda mais esta hipótese.

Apesar de nenhum dos tumores relatados ser maligno, é sempre importante fazer uma cuidadosa avaliação histológica para excluir qualquer foco de malignidade.(6) Os TB malignos são caracterizados por apresentarem atipia focal de alto grau e invasão destrutiva do estroma.(5) Historicamente, foram estabelecidos por *Idenson* alguns critérios para classificar um TB como maligno: 1) a arquitetura geral do epitélio da porção maligna deve assemelhar-se a um TB; 2) áreas com características de tumor de Brenner benigno devem estar presentes; 3) a possibilidade de um cistoadenoma mucinoso ou um teratoma deve ser excluída e 4) devem também ser excluídas metástases ovarianas de origem no trato urinário inferior ou de outros locais, dada a semelhança histológica do TB maligno com o carcinoma primário da bexiga(20).

Os tumores de Brenner *borderline* representam um intermédio entre o tipo benigno e maligno.(20) Existe habitualmente a presença de áreas sólidas e quísticas de superfície papilar. As células apresentam um certo grau de proliferação epitelial, semelhante ao carcinoma de células de transição de baixo grau do trato urinário inferior, mas com mínima atipia, sem atividade mitótica, e sem invasão do estroma, o que os diferencia dos TB malignos.(1) Nenhum dos casos aqui relatados apresenta características proliferativas, atipia ou atividade mitótica pelo que são classificados como tumores de Brenner benignos.

Segundo antiga classificação dos tumores do ovário da OMS, o carcinoma de células de transição (CCT) também estava incluído no grupo de tumores de células de transição. Histologicamente era muito semelhante ao TB maligno(34), mas com a diferença de que o TB maligno, para que assim seja considerado, deve conter áreas de benignidade, enquanto que o CCT não apresenta nenhum componente de TB benigno associado. É importante estabelecer a distinção entre os dois, pois o CCT está associado a pior prognóstico.(7)

É comum haver tumores epiteliais que contém tipos de células mistos, e uma associação muito comum é com o cistoadenoma mucinoso.(35) O tumor de Brenner está em 25 a 30% dos casos associado a outro tumor epitelial.(3,5) No caso 1 e 2, as pacientes apresentavam esta combinação, pois apresentavam áreas de epitélio mucinoso com células caliciformes, compatíveis com cistoadenoma mucinoso de origem intestinal e áreas de epitélio de transição, correspondente ao tumor de Brenner. Vários autores acreditam que esta combinação não é mera coincidência e que os cistoadenomas possam originar-se a partir do epitélio dos TB.(3)

4.6.3 Relação entre cistadenoma mucinoso e tumor de Brenner

Robert Meyer defendeu a ideia que existe uma relação estreita entre os tumores de Brenner e os cistoadenomas mucinosos. Dividiu todos os casos de TB que estudou em 2 grandes grupos(10):

- A) Tumores de Brenner de forma sólida, com ou sem formação de quistos, incluindo tumores apenas com epitélio tipo de Brenner e outros em parte contendo epitélio mucinoso(10);
- B) Cistadenomas mucinosos com grandes ou pequenas focalizações de epitélio do tipo Brenner(10).

Se tentássemos classificar os casos apresentados neste estudo segundo este modelo, o caso nº1 encaixaria no grupo A e o nº2 no grupo B. Perante isto, Meyer colocou a hipótese de os dois tipos de tumores (Brenner e mucinoso) não só ocorrerem em simultâneo, mas sim fazerem parte de um mesmo processo de diferenciação que tem origem num tumor sólido original, o tumor de Brenner, que se será o precursor do tumor mucinoso.(10)

Nos casos 1 e 2 são descritos locais com revestimento por monocamada de epitélio cilíndrico mucossecretor e focos de diferenciação acinar mucinosa, contidos nos maciços de células de

transição. É reconhecido que o epitélio de transição pode sofrer alterações metaplásicas e adquirir aspeto mucinoso,(1) e não é incomum encontrar-se metaplasia mucinosa e alterações quísticas nos ninhos de Brenner,(29) pelo que a hipótese de ocorrer uma metaplasia secundária é plausível.

Num estudo com 120 tumores, verificou-se que a percentagem de tumores com componente mucinoso que também continham componente de Brenner foi de 25%, enquanto que 16% dos tumores com componente de Brenner continham componente mucinoso.(9) Os autores do estudo acreditam que estas proporções poderão estar subestimadas pois, quando um tumor mucinoso se estabelece a partir de um tumor de Brenner, dada a sua capacidade de crescimento acaba por marginalizar, comprimir e obliterar o componente transicional, passando este despercebido durante uma avaliação histológica não exaustiva.(9,36) Isto explica a dificuldade em encontrar um componente de Brenner em tumores mucinosos de grandes dimensões. Por outro lado, é raro o diagnóstico de tumores mucinosos enquanto pequenos tumores, talvez por histologicamente serem classificados apenas como tumores Brenner com focos de diferenciação mucinosa.(9) As semelhanças entre o tipo de calcificações espiculadas encontradas nos 2 tumores e a aparente complementaridade de tamanhos que existe entre os 2 tipos de tumores parece reforçar esta teoria.(9)

Vários são os estudos que tentaram desvendar uma possível relação clonal entre estes 2 tipos tumores epiteliais do ovário, recorrendo a técnicas de imunohistoquímica e de genética molecular. As células de Brenner caracteristicamente apresentam positividade imunohistoquímica para GATA3, AKR1C3 e recetor de androgénios (AR) e negatividade para PAX8, PAX2 (marcadores mullerianos), *calretinin* (marcador de células mesoteliais), *inibin* (marcador de estroma) e SALL4 (marcador de tumores germinativos).(29) Os tumores mucinosos apresentam fenótipo imunohistoquímico muito semelhante, à exceção do GATA3 que é negativo, portanto é possível que também partilhem uma origem comum e a negatividade para PAX8 e PAX2 em ambos os tipos afasta uma possível origem mülleriana.(29)

Por outro lado, os ninhos de CW têm sido vistos atualmente como possíveis precursores. Tratam-se de aglomerados de células encontradas na junção tubo-peritoneal, que parecem partilhar semelhanças histológicas e imunohistoquímicas com os tumores de Brenner.(29,36) Admite-se a possibilidade de que em algum momento haja colonização da superfície ovariana por estas células que posteriormente sofrem um processo de metaplasia transicional e originem o tumor de Brenner.

Esta teoria não era apoiada até muito recentemente. Pelo contrário, acreditava-se que os tumores de Brenner tinham origem no epitélio superficial do ovário (mesotélio) ou de quistos de inclusão sujeitos a metaplasia transicional. O mesotélio que reveste o ovário invaginava para dentro do estroma subjacente formando aquilo a que se designa “quistos de inclusão cortical”. Sujeitos a metaplasia intestinal ou transicional davam origem aos tumores mucinosos e de

Brenner, respetivamente.(37,38) Num estudo imunohistoquímico que analisou o conteúdo mucinoso de TB, os autores acreditam que os TB e cistoadenomas mucinosos têm origem em quistos de inclusão celómicos e que os 2 tumores não dependem um do outro, mas sim desenvolvem-se paralelamente a partir de um ponto comum. Aparentemente, os cistadenomas apresentam mucopolissacarídeos neutros e fortemente ácidos com um pequeno componente de sialomucinas fracamente acídicas enquanto que o citoplasma dos tumores de Brenner não apresenta coloração para nenhum tipo de mucopolissacarídeo e se presente seria apenas nas secreções luminais.(35) Num outro estudo, verificou-se as que CW raramente expressam uroplakin, diferente do que acontece com as células de Brenner e como são identificadas em tecidos extra-ovarianos, os autores do estudo acreditam que uma origem a partir de CW não parece ser a hipótese mais provável(39).

Porém, Kurman (37) defende é pouco provável que os TB e mucinosos se desenvolvam a partir de quistos de inclusão cortical pois, é muito raro encontrar metaplasia mucinosa envolvendo estes quistos e, pelo contrário, os tumores mucinosos são frequentemente associados a CW. Num estudo, que realizou a uma análise morfológica e imunohistoquímica comparativa entre as CW da junção tuboperitoneal, as células tubáricas, as células de TB, as células do epitélio superficial do ovário e mesotélio, verificou que as CW, tal como os TB, não expressam calretinin, diferente do que acontece para o epitélio superficial do ovário e mesotélio. A ausência de expressão para PAX2 e PAX8 também se verifica nas células ciliadas tubáricas. Na superfície ovariana, também é possível encontrar epitélio ciliado, mas mesmo este tem semelhanças imunohistoquímicas com as células tubáricas, sugerindo que resulta da implantação destas células no epitélio ovárico. Além disto, as células tubáricas e CW, tal como o TB, expressam AR e AKR1C3, envolvidas na produção e sensibilidade a androgénios, diferindo do epitélio superficial do ovário e do mesotélio. Assim, pela ausência de expressão para CYP19, responsável pela conversão estrogénica, pensa-se que a implantação CW no ovário conduza à estimulação hormonal pelo estroma do ovário subjacente, que por sua vez induz a conversão androgénica pelas células epiteliais e estromais resultando por fim no desenvolvimento do TB.

A nível molecular, outro estudo concebeu a hipótese de que o TB, com origem das CW, quando sujeito a mutações a nível dos genes RAS, CDKN2A, MYC, CD4 e CND1, e influencias hormonais pode adquirir características mais proliferativas e originar um TB borderline ou, por outra via, adquirir características mucinosas e originar um cistoadenoma mucinoso.(29) Os mecanismos ainda não se encontram esclarecidos, mas pensa-se que a influência androgénica propicie o surgimento de um tumor de Brenner borderline, através do AR e AKR1C3, enquanto que a perda do gene GATA3 e alterações da metilação condicionam a tendência à diferenciação mucinosa.(29) Noutro estudo recente, foi identificada a amplificação do 12q14-21 em ambos tumores (Brenner e mucinoso) presentes em cada ovário numa mesma pacientes, reforçando a relação clonal entre os dois tipos.(9)

4.7 Imuno-histoquímica e perfil genético

A análise imuno-histoquímica e molecular pode ser um método útil para o diagnóstico de TB, mas os custos associados a estas técnicas são elevados por isso não é usado por rotina. Imunohistoquimicamente, segundo a OMS, os TB expressam CK7, p63, S100P, GATA3, uroplakin e thrombomodulin, mas não expressam, ou se sim, apenas focalmente, o CK20.(12) A negatividade para CK20 permite fazer a distinção entre um carcinoma metastático urotelial que é esperado que seja positivo.(40) Os TB diferem dos CCT por expressarem positividade para EGFR, Cyclin D1 e proteína RAS, e por serem negativos para p16 e p53.(41) A tabela nº2 (4,42,43) apresenta um resumo da imunohistoquímica associada aos tumores de Brenner.

A nível molecular, já foram identificadas mutações KRAS para o tipo benigno. Para o tipo borderline, as mutações, KRAS, BRAF e CTNNB1 também foram identificadas. O tipo maligno também foi identificada a mutação PIK3CA. A ativação da via de sinalização PI3K/ AKT através do EGFR parece promover a proliferação tumoral, pelo que tanto é maior a sua expressão quando maior o grau de malignidade do TB. A presença de mutações ao nível de p53 estão geralmente ausentes nos TB. Tanto os TB como os mucinosos são considerados tumores do ovário do tipo 1 por apresentarem um comportamento indolente, serem geneticamente estáveis e por não apresentarem mutação p53. Esta é mais associada a CCT e confere instabilidade cromossômica colocando os CCT entre os carcinomas de alto grau, tipo II e por isso mais agressivos. (12,37,41)

Tabela 2 - Resumo do padrão imunohistoquímico dos tumores de Brenner

Positivo		Negativo	
<i>CK7, CK8, CK9</i>	<i>AKR1C3</i>	<i>CK20,</i>	<i>HNF1B</i>
<i>P63</i>	<i>EGFE</i>	<i>P53, P16</i>	<i>VIM</i>
<i>CEA</i>	<i>Cyclin D1</i>	<i>KI-67</i>	<i>ER, PR</i>
<i>GATA3</i>	<i>Ras protein</i>	<i>PCNA</i>	<i>Calretinin, inibin</i>
<i>Uroplakin,</i>	<i>S100P</i>	<i>CDX2</i>	<i>SALL4</i>
<i>trombomodulin</i>		<i>PAX2, PAX8</i>	<i>Rb</i>
		<i>WT1</i>	

4.8 Diagnóstico diferencial

Ecograficamente os TB não apresentam características definidoras que sugiram de imediato o diagnóstico. A presença de calcificações é uma característica também comumente encontrada em quistos dermóides, pelo que se confundem frequentemente.(3) Pelo grande componente fibroso, os TB são muitas vezes confundidos com fibromas, fibrotecomas e leiomiomas pedunculados, em exames de imagem.(7)

No caso nº1, TC realizada apontava inicialmente para um diagnóstico de cistoadenocarcinoma, um diagnóstico diferencial que também deve ser considerado. Os cistoadenocarcinomas apresentam-se habitualmente como uma massa quístico-sólida com contornos irregulares, com espessamento da parede cística, múltiplos nódulos e septos e podem ser acompanhados por metastização peritoneal(31). A confirmação histológica de que se tratava de um TB benigno associado a cistadenoma mucinoso do tipo intestinal só pôde ser realizada após a remoção cirúrgica da lesão. Tumores de *Krukenburg* também devem ser considerados no diagnóstico diferencial.(31)

Além da importância de estabelecer diagnóstico diferencial entre TB benigno e os restantes tipos de tumores de Brenner, outros tumores malignos devem ser excluídos, principalmente o carcinoma urotelial metastático, sendo importante perceber se existe história de malignidade urotelial com possível metastização.(8) O carcinoma de células de transição papilar de baixo grau da bexiga é histologicamente muito semelhante ao TB *borderline*,(13) mas a ausência de expressão para CK20, CA125 e a presença de componente de Brenner benigno, podem ser informações úteis na distinção.(43) O CCT do ovário, agora considerado uma variante do carcinoma seroso de alto grau pois expressa WT1, P53, P16 e ER, apresenta um pior prognóstico, pelo que deve ser diferenciado dos TB malignos.(7,32)

4.9 Tratamento

A abordagem cirúrgica é a mais comumente usada no tratamento do TB. Os 3 pacientes descritos foram todos submetidos a uma intervenção cirúrgica para remoção da lesão. No primeiro caso, como havia suspeita imagiológica de malignidade subjacente e por se tratar de uma mulher pós-menopáusia, o procedimento realizado foi uma laparotomia exploratória com ooforectomia bilateral e recolha de lavado peritoneal para análise. O mesmo aconteceu ao caso nº2, pela existência de antecedentes de neoplasia da mama, havia a possibilidade de tratar-se de uma metástase, pelo que se optou por realizar também ooforectomia bilateral.

Se um TB é benigno, à partida uma ressecção cirúrgica é curativa, e pode reverter qualquer sintoma provocado pelo tumor, se presente. Se maligno, mas diagnosticado precocemente, também é candidato para ressecção cirúrgica.(44) A remoção tumoral com objetivo de não preservar a fertilidade pode ser obtida por salpingo-ooforectomia bilateral ou mais agressivamente, hysterectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral. A via cirúrgica pode ser laparoscópica ou por laparotomia. Se existe suspeita de malignidade, a lavagem peritoneal, avaliação macroscópica dos órgãos intra-abdominais ou a biópsia excisional podem ser opções que permitem garantir um diagnóstico mais acurado.(6) A necessidade de dissecação ganglionar com combinação de hysterectomia, salpingo-ooforectomia bilateral ou omentectomia não está completamente estabelecida neste grupo de pacientes, mas é recomendada para estadiamento como indicado pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO)*.(32) A invasão ganglionar não é frequente, pelo que a linfadenectomia não está associada a aumento da

sobrevivência.(27) Pela raridade de TB malignos, também não existe um protocolo específico para quimio-radioterapia adjuvante.(32) O esquema terapêutico com carboplatina e paclitaxel usado para os tumores epiteliais do ovário em geral, por extrapolação, parece ser também uma boa escolha para o TB maligno.(32)

O 3º caso, por ter sido um diagnóstico acidental durante a realização de cesariana eletiva numa mulher grávida, optou-se realizar apenas uma biópsia excisional, ou seja, uma abordagem conservadora com o objetivo de preservação da fertilidade futura.(6) Não estão relatados muitos casos de TB na gravidez, mas esta parece ser a abordagem mais adequada nestas situações, ainda que, posteriormente seja necessário realizar um seguimento apertado.

Em qualquer tumor benigno do ovário, quando o objetivo de preservação da fertilidade é desejado, está preconizado a realização de tumorectomia. Segundo um estudo sobre preservação da fertilidade em mulheres com tumores anexiais benignos, verificou-se que isto nem sempre acontece e que ainda um número elevado de mulheres em idade fértil é submetida a ooforectomia bilateral para o tratamento de tumores benignos do ovário. Sabe-se que por vezes, nem sempre é possível isolar intra-operatoriamente o tumor do restante parênquima ovariano, e que o tecido cortical remanescente, ainda que escaço, contem folículos capazes de produção hormonal e com potencialidade de fertilidade.(45) Por isso, a abordagem mais adequada perante uma mulher jovem diagnosticada com TB benigno com intenções de preservação de fertilidade, deve ser a tumorectomia.

O prognóstico para o TB em geral é excelente, um dos melhores dentro dos tumores epiteliais do ovário, além de que é muito raro surgirem tumores *borderline* ou malignos, e sabe-se que estes estão associados a pior prognóstico. Quando ocorre progressão da doença, as metástases são habitualmente localizadas na cavidade abdominal, mas também podem ocorrer na pleura, pulmão, rim, fígado, bexiga e esqueleto. Ainda assim, no caso de TB maligno, a taxa de sobrevida a 5 anos é de 94.5% em mulheres com doença restrita ao ovário e de 51.3% com doença extra-ovariana.(46)

4.10 Conclusões e perspectivas futuras

Este trabalho relata 3 casos clínicos de 3 pacientes com confirmação histológica de tumor de Brenner em 3 contextos sintomáticos diferentes. Apesar de a idade habitual de apresentação deste tumor se situar no período pós-menopausa, é aqui relatada uma situação de apresentação na gravidez, um fenómeno raro, onde o diagnóstico apenas foi realizado intra-operatoriamente durante o parto por cesariana.

Trata-se de tumor do ovário assintomático encontrado acidentalmente por exames de imagem de rotina ou durante uma intervenção cirúrgica de rotina, caso contrário, as suas manifestações clínicas apenas são evidentes quando atinge grandes dimensões. Apesar de considerado uma tumor hormonalmente inerte, é possível admitir que tenha capacidade de produção hormonal tanto de estrogénios como androgénios podendo daí resultarem sintomas nos pacientes. Dado

as suas manifestações inespecíficas e o seu aspeto imagiológico complexo, o que dificulta o diagnóstico pré-operatório, a análise histológica torna-se um método de diagnóstico essencial, obtido aquando da sua remoção cirúrgica. De preferência a biópsia extemporânea deve ser utilizada. No que refere à avaliação histológica deve ser cuidadosamente analisada para excluir qualquer foco de malignidade. Nos tumores benignos, a tumorectomia é o método de eleição se a preservação da fertilidade é desejada.

A similaridade histológica, imunohistoquímica e molecular que existe entre o tumor de Brenner e os cistoadenomas mucinosos leva a crer que estes partilham uma origem clonal comum a partir de CW e que são possivelmente os fatores hormonais, nomeadamente o fator androgénico, mais evidente durante a menopausa, que poderá providenciar o desenvolvimento de condições para o surgimento e desenvolvimento de um tumor de Brenner. No entanto, ainda são necessários mais estudos a nível da imunohistoquímica e genética molecular que confirmem a origem comum dos tumores de Brenner, cistadenomas e CW e por outro lado, esclareçam quais os fatores envolvidos no surgimento deste tumor.

Dada a raridade de aparecimento deste tumor, principalmente em contexto de gravidez, torna-se importante investigar no sentido de perceber que impacto tem o tumor na fertilidade feminina, no desenvolvimento da gestação e no feto e quais os fatores da gravidez que propiciam o seu aparecimento.

Em termos prognósticos, é um tumor com excelente prognóstico, sendo a resseção tumoral um método praticamente curativo. Contudo, este estudo carece de avaliação que permita acompanhar a evolução ao longo de mais de 10 ou 20 anos, de modo a perceber o qual o prognóstico deste tumor a longo prazo.

A raridade do Tumor de Brenner do Ovário, a sua dificuldade diagnóstica pré-operatória e a seu bom prognóstico leva a que o ginecologista, face a um tumor complexo do ovário deva estar atento e considerar esta entidade no diagnóstico diferencial.

A inexistência de marcadores moleculares para a identificação pré-operatória do tumor de Brenner constitui uma janela de oportunidade para a investigação.

Bibliografia

1. Shevchuk MM, Fenoglio CM, Richart RM. Histogenesis of brenner tumors, I: Histology and ultrastructure. *Cancer*. 1980;46(12):2607-16. doi: 10.1002/1097-0142(19801215)46:12<2607::AID-CNCR2820461213>3.0.CO;2-Q.
2. Roncati L, Manenti A, Pusiol T, Piscioli F, Barbolini G, Maiorana A. Testosterone Aromatization to Estradiol in Course of Ovarian Functioning Brenner Tumor Associated with Endometrial Carcinoma and Endometriosis (Roncati-Manenti Triad). *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(8):1461-4. doi: 10.1097/IGC.0000000000000779.
3. Dierickx I, Valentin L, Van Holsbeke C, Jacomen G, Lissoni AA, Licameli A, Testa A, Bourne T, Timmerman D. Imaging in gynecological disease (7): clinical and ultrasound features of Brenner tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(6):706-13. doi: 10.1002/uog.11149.
4. Albu DF, Albu CC, Gogăna AM, Albu ȘD, Mogoantă L, Edu A, DiȚescu D, Văduva CC. Borderline Brenner tumors associated with ovarian cyst - case presentation. *Rom J Morphol Embryol [Internet]*. 2016 [cited 2019 Feb 13];57(2 Suppl):893-8. Available from: <http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/571216893898.pdf>
5. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Hauptmann S, Sehouli J. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4):695-700. doi: 10.1007/s00404-016-4035-8.
6. Weinberger V, Minář L, Felsinger M, Ovesná P, Bednaříková M, Číhalová M, Jandáková E, Hausnerová J, Chaloupková B, Zikán M. Brenner tumor of the ovary – ultrasound features and clinical management of a rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer. *Ginekol Pol*. 2018;89(7):357-63. doi: 10.5603/GP.a2018.0061.
7. Jodha BS, Garg R. Brenner tumor of ovary: an incidental finding: a case report. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(3):1132-1135. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20170600.
8. Hwang CS, Lee CH, Lee SJ, Kim YG, Kim A, Park DY, Kang HJ, Shin DH. A peculiar case report of extraovarian Brenner tumor arising in the omentum. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):1-5. doi: 10.1186/s12957-017-1135-2.
9. 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. doi: 10.1043/1543-2165-132.11.1753.

10. Von Numers C. A Contribution to the Case Knowledge and Histology of the Brenner Tumor.: Do malignant Forms of the Brenner Tumor also occur? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1945;25(s2):114-27. doi: 10.3109/00016344509153656.
11. Arey LB. The origin and form of the Brenner tumor. *Am J Obstet Gynecol.* 1961;81(4):743-51. doi: 10.1016/S0002-9378(15)33523-7.
12. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* 4th ed. Lyon: IARC; 2014.
13. Baratz M, David MP, Gitstein SZ, Avni A. Proliferating Brenner tumour. *Postgrad Med J.* 1979;55(649):826-9. doi: 10.1136/pgmj.55.649.826.
14. Pavlovic A, Glavina Durdov M, Lozic D, Skare Librenjak L, Alfirevic D. Primary ovarian lymphoma and benign Brenner tumor. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(1):138-9. doi: 10.1016/j.tjog.2015.04.005.
15. Oh SN, Rha SE, Jung SE, Lee YJ, Choi BG, Byun JY, Ku YM, Jung CK. Transitional cell tumor of the ovary: computed tomographic and magnetic resonance imaging features with pathological correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(1):106-12. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181638121.
16. Magrill J, Karnezis AN, Tessier-Cloutier B, Talhouk A, Kommos S, Cochrane D, Chow C, Cheng A, Soslow R, Hauptmann S, du Bois A, Pfisterer J, Gilks CB, Huntsman DG, Kommos F. Tubo-Ovarian Transitional Cell Carcinoma and High-grade Serous Carcinoma Show Subtly Different Immunohistochemistry Profiles [Epub ahead of print]. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;1-10. doi: 10.1097/PGP.0000000000000538.
17. Yang DM, Heller DS, Ganesh V, Gittens L. Brenner tumor of the ovary with extensive stromal luteinization presenting in pregnancy: report of a case and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(4):281-3. doi: 10.1080/jmf.12.4.281.283.
18. Abbas AM, Amin MT. Brenner's tumor associated with ovarian mucinous cystadenoma reaching a huge size in postmenopausal woman. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(4):1030. doi: 10.4103/0973-1482.151858.
19. Chia C, Huang SC. A borderline ovarian Brenner tumor mimicks uterine fibroids. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(1):103-5. doi: 10.1016/j.tjog.2009.10.001.
20. Ehrlich CE, Roth LM. The Brenner Tumor A Clinicopathologic Study of 57 Cases. *Cancer.* 1971;27(2):332-42. doi: 10.1002/1097-0142(197102)27:2<332::AID-CNCR2820270213>3.0.CO;2-L.

21. Terada T, Tateoka K. Ovarian cystic tumor composed of Brenner tumor and struma ovarii. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Mar 10];5(3):274-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341679/>
22. Muscat S. A bilateral and functioning brenner tumour of the ovary. *Postgrad Med J*. 1965;41:25-7. doi: 10.1136/pgmj.41.471.25.
23. Park S, Cho MS. Vaginal Brenner tumor with literature review: does this tumour originate from Walthard nests ? *Malays J Pathol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 10];39(1):89-93. Available from: <http://www.mjpath.org.my/2017/v39n1/vaginal-brenner-tumor.pdf>
24. Quan J, Jin LU, Hu J, He T, Pan X, Ding Y, Peng J, Chen Z, Yang S, Mao X, Lai Y. Brenner tumor of the testis: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(1):119-121. doi: 10.3892/mco.2016.1083.
25. Ayane GN, Motsumi MJ, Motlaleselelo P, Kadimo K. An 80 year old hermaphroditic with Hugh Brenner Tumour : a Rare Case Report and Review. *African J Urol*. 2018;24(3):202-5. doi:10.1016/j.afju.2018.03.002.
26. Ming S, Goldman H. Hormonal activity of Brenner tumors in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1962;83(5):666-73. doi: 10.1016/S0002-9378(16)35897-5.
27. Turgay B, Koyuncu K, Taşkın S, Ortaç UF. Features of ovarian Brenner tumors: Experience of a single tertiary center. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017;14(2):133-7. doi: 10.4274/tjod.98216.
28. Takeuchi K, Kitazawa S, Wakahashi S, Sugimoto M, Morizane M, Maruo T. A case of virilizing brenner tumor in a postmenopausal woman with stromal androgenic activity. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25(3)230-2. doi: 10.1097/01.pgp.0000192272.59308.ee.
29. Tafe LJ, Muller KE, Ananda G, Mitchell T, Spotlow V, Patterson SE, Tsongalis GJ, Mockus SM. Molecular Genetic Analysis of Ovarian Brenner Tumors and Associated Mucinous Epithelial Neoplasms: High Variant Concordance and Identification of Mutually Exclusive RAS Driver Mutations and MYC Amplification. *Am J Pathol*. 2016;186(3):671-7. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.008.
30. Waxman M. Pure and mixed Brenner tumors of the ovary: clinicopathologic and histogenetic observations. *Cancer*. 1979;45(5):1830-9. doi: 10.1002/1097-0142(197905)43:5<1830::AID-CNCR2820430536>3.0.CO;2-C.
31. Zhao Y, Mao X, Yao L, Shen J. Computed tomography imaging features of benign ovarian Brenner tumors. *Oncol Lett*. 2018;16(1):1141-1146. doi: 10.3892/ol.2018.8766.
32. Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;22:26-31. doi: 10.1016/j.gore.2017.07.001.

33. Outwater EK, Siegelman ES, Kim B, Chiowanich P, Blasbalg R, Kilger A. Ovarian Brenner tumors: MR imaging characteristics. *Magn Reson Imaging*. 1998;16(10):1147-53. doi: 10.1016/S0730-725X(98)00136-2.
34. Logani S, Oliva E, Amin MB, Folpe AL, Cohen C, Young RH. Immunoprofile of ovarian tumors with putative transitional cell (urothelial) differentiation using novel urothelial markers: histogenetic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(11):1434-41. doi: 10.1097/00000478-200311000-00005.
35. Shevchuk MM, Fenoglio CM, Richart RM. Histogenesis of brenner tumors, II: Histochemistry and CEA. *Cancer*. 1980;46(12):2617-22. doi: 10.1002/1097-0142(19801215)46:12<2617::AID-CNCR2820461214>3.0.CO;2-M.
36. Wang Y, Wu RC, Shwartz LE, Haley L, Lin MT, Shih leM, Kurman RJ. Clonality analysis of combined Brenner and mucinous tumours of the ovary reveals their monoclonal origin. *J Pathol*. 2015;237(2):146-51. doi: 10.1002/path.4572.
37. Kurman RJ, Shih leM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer- a proposed unifying theory. *Am J Surgery Pathol*. 2010;34(3):433-43. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79.
38. Kuhn E, Ayhan A, Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian Brenner tumour: A morphologic and immunohistochemical analysis suggesting an origin from fallopian tube epithelium. *Eur J Cancer*. 2013;49(18):3839-49. doi:10.1016/j.ejca.2013.08.011.
39. Ogawa K, Johansson SL, Cohen SM. Immunohistochemical analysis of uroplakins, urothelial specific proteins, in ovarian Brenner tumors, normal tissues, and benign and neoplastic lesions of the female genital tract. *Am J Pathol*. 1999;155(4):1047-50. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65206-6.
40. Zheng R, Heller DS. Borderline Brenner Tumor: A Review of the Literature [Epub ahead of print]. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; doi: 10.5858/arpa.2018-0285-RS.
41. Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(4):556-67. doi: 10.1097/PAS.0b013e318188b84c.
42. Vaz F, Pereira D. 100 Perguntas Chave no Cancro Do Ovário [Internet]. 2nd ed. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Oncologia; 2017 [cited 2019 Mar 18]. Available from: https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/publicacoes/ovario_2.pdf
43. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch*. 2017;470(2):125-42. doi: 10.1007/s00428-016-2040-8.

44. Borah T, Bora B, Mahanta R, Saikia S. Brenner tumor of ovary: An incidental finding. *J Midlife Health*. 2011;2(1):40-41. doi: 10.4103/0976-7800.83273.
45. Souza E, Yoshida A, Peres H, Andrade LA, Sarian LO, Derchain S. Preservação da fertilidade e dos ovários em mulheres com tumores anexiais benignos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(1):36-41. doi: 10.1590/S0100-720320140005179.
46. King L, Gogoi RP, Hummel C, Smith A. Malignant Brenner tumor: Two case reports. *Case Rep Womens Health*. 2018;20:e00082. doi: 10.1016/j.crwh.2018.e00082.

Anexos

Anexo nº 1 - Autorização do Conselho de Administração do CHUCB para realização do estudo



Assunto: Projecto de Investigação n.º 03/2019- "Tumor benigno de Brenner: relato de 3 casos"	
Para: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	Nº: 22/2019
De: Gabinete de Investigação e Inovação	Data: 28-03-2019

Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de Catarina Ferreira da Silva, aluna de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Tumor benigno de Brenner: relato de 3 casos", a realizar no Departamento de Saúde da Criança e da Mulher - Serviço de Ginecologia e Obstetrícia deste Centro Hospitalar.

Envio ainda o parecer CE-UBI-Pj-2019-003, emitido pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior.

Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.

Com os melhores cumprimentos,

A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,

(Dr.ª Rosa Saraiva)

RS/MA

Centro Hospitalar Cova da Beira
Presença em reunião de C.A.
Em 18 ABR. 2019
Despacho
Autorizado
Presidente do C.A. / Director Clínico
Dr. João Vítor Gonçalves Alves
Vogal do C.A.
Dr. Vítor Manuel Mendes da Mota
Vogal do C.A.
Dr.ª Maria de Jesus Frocado Marques
Enfermeiro Director
Inf. João José Gonçalves Ramalhão

Anexo nº 2 - Parecer de Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior



comissaodeetica@ubi.pt
Convento de Santo António
6201-001 Covilhã | Portugal

Parecer relativo ao processo n.º CE-UBI-Pj-2019-003:ID1065

Na sua reunião de 12 de fevereiro de 2019 a Comissão de Ética apreciou a documentação científica submetida referente ao pedido de parecer do projeto **“Tumor benigno de Brenner do ovário: a propósito de 3 casos clínicos”** da proponente **Catarina Ferreira da Silva**, a que atribuiu o código n.º CE-UBI-Pj-2019-003.

Na sua análise não identificou matéria que ofenda os princípios éticos e morais sendo de parecer que o estudo em causa pode ser aprovado. Dado o conteúdo do trabalho, a CE-UBI recomenda solicitação de autorização ao Encarregado da Proteção de Dados ao Centro Hospitalar da Cova da Beira.

Covilhã e UBI, 14 de fevereiro de 2019

A Vice-Presidente da Comissão de Ética

Professora Doutora Ana Leonor Serra Morais dos Santos
Professora Auxiliar