

Stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren infiltratif duktal karsinom: Olgu sunumu*

Infiltrating ductal carcinoma of the breast with stromal osteoclastlike giant cells : A case report

Çiğdem TOKYOL¹, Fatma AKTEPE¹, Fatma Hüsnüye DİLEK¹, Pınar FIRAT², Gökhan AKBULUT³, Osman Nuri DİLEK³

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, AFYON

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

³ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, AFYON

* 15. Ulusal Patoloji Kongresi'nde (20-26 Ekim 2001, Adana) poster olarak sunulmuştur.

Stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren meme karsinomları nadir görülen bir grup neoplazmdir. Makroskopik olarak tümörün iyi sınırlı koyu kahverengi görünümü, histopatolojik olarak stromada histiyositik olduğu düşünülen benign osteoklast benzeri dev hücrelerle hemoraji ve fibrozisin bulunması karakteristik özellikleridir. Bu makalede, stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren infiltratif duktal karsinom tanısı alan olgunun sitolojik ve histopatolojik özellikleri sunulmuş, literatürdeki benzer olgularla karşılaştırılıp tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme, karsinom, osteoklast benzeri dev hücreler, sitoloji, histopatoloji

Carcinomas of the breast containing stromal osteoclastlike giant cells are rare. Multinucleated giant cells, prominent stromal angiogenesis and well outlined dark brown hemorrhagic gross appearance are the characteristic features. We report the cytologic and histopathologic findings in a case of infiltrating ductal carcinoma of the breast with osteoclastlike giant cells.

Key Words: Breast, carcinoma, osteoclastlike giant cells, cytology, histopathology

Stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren meme karsinomları nadir görülen bir grup neoplazmdir⁽¹⁻⁷⁾. Meme karsinomlarının % 0.5- 1.2'sini oluştururlar⁽¹⁾. Makroskopik olarak tümörün iyi sınırlı koyu kahverengi görünümü, histopatolojik olarak stromada histiyositik olduğu düşünülen benign osteoklast benzeri dev hücrelerle, hemoraji ve fibrozisin bulunması karakteristik özellikleridir^(8,9). Bu tümörlerin sitolojisi genellikle tanısal güçlük yaratmamaktadır. Ancak, osteoklast benzeri dev hücrelerin örneklediği, malign epitel hücrelerini içermeyen yetersiz aspirasyon materyallerinin benign olarak değerlendirilmesi riski vardır. Bu tip aspirasyon materyallerinde olası tanılar arasında dev hücreler içeren meme

tümörleri de akılda tutulmalıdır. Makalemizde, nadir görülen bir tip olan stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren infiltratif duktal karsinom tanısı alan olgunun sitolojik ve histopatolojik özellikleri sunulmaktadır.

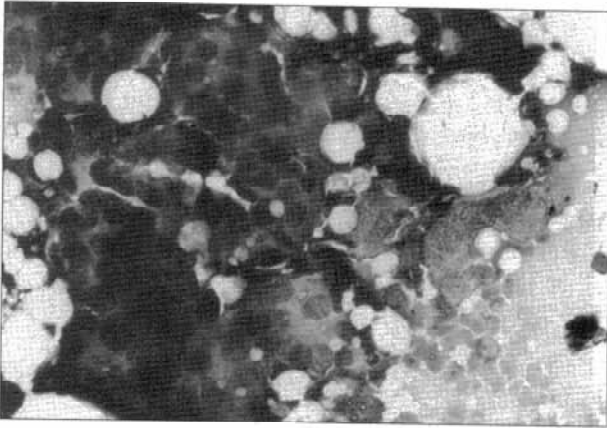
OLGU

Sağ memede 2-3 gün önce fark ettiği şişlik yakınması ile hastanemize başvuran 43 yaşında kadın hasta, 2 çocuk sahibi olup, ilk doğumunu 20 yaşında yapmıştı. Adetleri düzenli idi. İlaç ve hormon kullanmıyordu. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Fizik muayene de sağ meme üst dış kadranda nodülerite artışı saptandı. Mammografik incelemede aynı bölgede yaklaşık 1 cm çapında, silik konturlu, spiküler uzanımlar içeren, komşu cilt-cilt altındaki dokulara ve fibroglandüler yapılar infiltrasyon gösteren, malign kriterler taşıyan orta yoğunlukta dansite artışı izlendi.

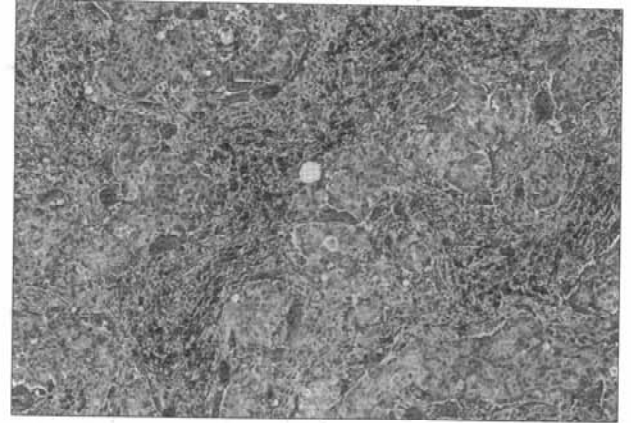
Yapılan ince iğne aspirasyon yaymalarında büyük, pleomorfik nükleuslu, bazılarının nükleolleri belirgin, geniş eozinofilik sitoplazmalı malign epitelial hücre grupları mevcuttu. Bu gruplar arasında çok sayıda, multinükleer, geniş eozinofilik, bir kısmı granüler sitoplazmalı dev hücrelerin varlığı dikkati çekti (Resim 1). İnce iğne aspirasyon biyopsisinin malign olarak rapor edilmesi üzerine hastaya sağ modifiye radikal mastektomi operasyonu uygulandı.

Bölümümüze gönderilen materyal üzerinde 15x6.5 cm ölçülerinde deri elipsi bulunan 22x15x4 cm boyutlarında meme dokusu idi. Kesit yüzeyinde 2x1x1 cm'lik bir alanda çevreden iyi sınırlı olmayan, koyu kahverengi, kanamalı görünümde tümoral doku gözlemlendi. Ayrıca gönderilen aksiller yağ dokusundan en büyüğü 3 cm çapında olan 23 adet lenf nodu ayıklandı.

Mikroskopik incelemede, yer yer pleomorfizm gösteren, iri, bazılarını hiperkromatik nükleuslu, nükleolleri belirgin, geniş eozinofilik sitoplazmalı atipik epitelial hücrelerin tübüler yapılar ve solid adalar oluşturarak meydana getirdikleri tümoral lezyon izlendi. Tümör adaları çevresindeki stromada ve yer yer luminal boşluk-



Resim 1 : Tümörün sitoloji materyalinde malign epitelyal hücre grupları ve komşuluğunda osteoklast benzeri dev hücreler (Giemsa, x400).



Resim 2 : Karsinom alanları ve çevresinde dev hücreler içeren hemorajik, fibröz stroma (HE, x100)

lar içerisinde çok sayıda osteoklast benzeri dev hücreler mevcuttu (Resim 2,3). Hemorajik ve fibröz stromada ayrıca hemosiderin yüklü mononükleer histiyositler ile kronik inflamatuár hücre toplulukları gözlemlendi. Vasküler invazyon pozitif. Streptavidin-biotinperoksidaz yöntemi ile yapılan immünhistokimya panelinde (Tablo 1) karsinom hücrelerinde epitelyal membran antijen (EMA) ve progesteron reseptörü (PR) ile diffüz pozitif, östrojen reseptörü (ER) ile fokal zayıf pozitif boyanma elde edilirken, karsinoembriyonik antijen (CEA), human korionik gonadotropin (HCG), faktör VIII, kromogranin ve CD 68 ile boyanma izlenmedi. Stromal osteoklast benzeri dev hücreler ve mononükleer hücrelerde ise CD 68 ile diffüz pozitif boyanma gözlemlendi (Resim 4). Diğer işaretleyiciler ile boyanma saptanmadı. Tanımlanan histopatolojik bulgularla olguya "Stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren infiltratif duktal karsinom (Elston grade I)" tanısı verildi. Aksiller lenf nodlarından 2' sinde dev hücrelerle hemorajik stromayı da içeren metastaz odağı izlendi. Hastaya ameliyat sonrası dönemde kemoterapi verildi. 1 yıllık izleminde ek sorunu olmadı.

TARTIŞMA

Osteoklast benzeri dev hücreler içeren meme tümörleri nadir görülür ve 3 ayrı kategoride incelenir: Metaplastik karsinom, ekstraskletal osteoklastom ve reaktif, stromal, dev hücreler içeren infiltratif karsinom (2,10). Literatürde 100' ün altında reaktif, stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren meme karsinomu olgusu bildirilmiştir. Hasta yaşı 22-88 arasında değişmektedir, ortalama yaş yaklaşık 50'dir. Lezyon sıklıkla üst dış kadranda yerleşim gösterir (3,11). Makroskopik görünimleri çevreden keskin sınırlı olabilen ya da iyi sınırlı olmayan hemorajik ovoid nodüller şeklindedir (11). Tümör çapı 0.2-10 cm arasında değişir, genellikle 3 cm'nin altındadır (3,11). Olguların yarısından fazlasında, lezyon iyi sınırlı olduğu için, mammografide benign olduğu düşünülebilir (4). Olgumuzun mammografik

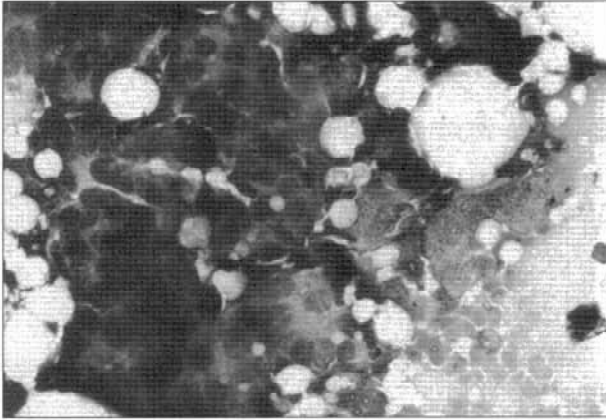
incelemesinde malignite kriterleri izlenmiştir.

Mikroskopik olarak tümörlerin çoğu, olgumuzda olduğu gibi, infiltratif duktal karsinomdur (11,12). Osteoklast benzeri dev hücreler; tübüler, invaziv cribriform, skuamöz, infiltratif lobüler, papiller, müsinöz ve adenokistik karsinomu da içeren her tipteki meme karsinomu na eşlik edebilir (1,5,8,11,10). Stromal dev hücrelerde nükleus sayısı 3-20 arasında değişir. Nükleoller belirgindir, nükleer pleomorfizm ya da mitoz izlenmez. Dev hücreler genellikle karsinom hücreleri komşuluğunda yerleşir, lümen boşluklarında da görülebilirler (5,9). Stromada multinükleer dev hücreler komşuluğunda, benzer nükleer özelliklere sahip mononükleer hücreler de bulunur (5). Stroma damardan zengin ve fibröz özellikte olup, yaygın kanama alanları ve hemosiderin pigmenti içerebilir (5,8,11).

Ayrıacı tanıda, osteoklast benzeri dev hücreler içeren diğer benign ve malign lezyonlar akla gelmelidir (1). Metaplastik karsinom dev hücreler yanısıra skuamöz hücreler, işçi hücreler ve heterolog mezenkimal elemanlar içerir. Tümör dev hücreleri içeren meme karsinomlarında nükleer pleomorfizm ve mitoz belirgindir. Stromada spesifik değişiklikler görülmez (12). Granülom ve dev hücre reaksiyonları malign komponent içermeyizler (1).

Son yıllarda özellikle gizli meme hastalıklarının saptanmasında ince iğne aspirasyon biyopsisinin kullanılması savunulmakta, yanlış tanıları önlemek için objektif kriterler tanımlanmaktadır (14). Dev hücreler aspirasyon sitolojisi ile kolaylıkla örneklendiği için, osteoklast benzeri dev hücreler içeren meme karsinomları sitolojik tanıda fazla güçlük yaratmamaktadır. Spesifik özelliği belirtmeyererek karsinom tanısı verilen olgularda da tedavi değişmemektedir (2,11). Ancak malign epitel hücrelerini içermeyen yetersiz aspirasyon materyallerinin, granülom ya da yabancı cisim reaksiyonu zannedilerek, benign olarak değerlendirilmesi riski vardır (1,2). Olgumuza uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisinde "malign" tanısı verilmiş, spesifik tiplendirmeye gidilmemiştir.

Meme karsinomlarında izlenen osteoklast benzeri dev hücrelerin kökenine yönelik çeşitli çalışmalar yapıl-

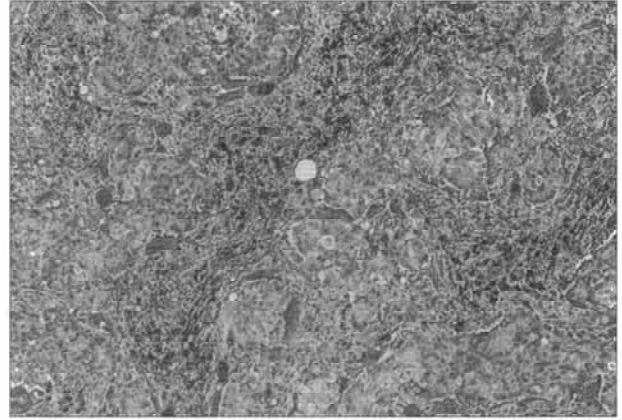


Resim 1 : Tumorün sitoloji materyalinde malign epitelyal hücre grupları ve komşuluğunda osteoklast benzeri dev hücreler (Giemsa, x400).

lar içerisinde çok sayıda osteoklast benzeri dev hücreler mevcuttu (Resim 2,3). Hemorajik ve fibröz stromada ayrıca hemosiderin yüklü mononükleer histiositler ile kronik inflamatuvar hücre toplulukları gözlemlendi. Vasküler invazyon pozitif. Streptavidin-biotinperoksidaz yöntemi ile yapılan immünohistokimya panelinde (Tablo 1) karsinom hücrelerinde epitelyal membran antijen (EMA) ve progesteron reseptörü (PR) ile diffüz pozitif, östrojen reseptörü (ER) ile fokal zayıf pozitif boyanma elde edilirken, karsinoembriyonik antijen (CEA), human korionik gonadotropin (HCG), faktör VIII, kromogranin ve CD 68 ile boyanma izlenmedi. Stromal osteoklast benzeri dev hücreler ve mononükleer hücrelerde ise CD 68 ile diffüz pozitif boyanma gözlemlendi (Resim 4). Diğer işaretleyiciler ile boyanma saptanmadı. Tanımlanan histopatolojik bulgularla olguya "Stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren infiltratif duktal karsinom (Elston grade I)" tanısı verildi. Aksiller lenf nodlarından 2' sinde dev hücrelerle hemorajik stromayı da içeren metastaz odağı izlendi. Hastaya ameliyat sonrası dönemde kemoterapi verildi. 1 yıllık izleminde ek sorunu olmadı.

TARTIŞMA

Osteoklast benzeri dev hücreler içeren meme tümörleri nadir görülür ve 3 ayrı kategoride incelenir: Metaplastik karsinom, ekstraskeletal osteoklastom ve reaktif, stromal, dev hücreler içeren infiltratif karsinom^(2,10). Literatürde 100' ün altında reaktif, stromal, osteoklast benzeri dev hücreler içeren meme karsinomu olgusu bildirilmiştir. Hasta yaşı 22-88 arasında değişmektedir, ortalama yaş yaklaşık 50'dir. Lezyon sıklıkla üst dış kadranda yerleşim gösterir^(3,11). Makroskopik görünümü çevreden keskin sınırlı olabilen ya da iyi sınırlı olmayan hemorajik ovoid nodüller şeklindedir⁽¹¹⁾. Tümör çapı 0.2-10 cm arasında değişir, genellikle 3 cm'nin altındadır^(3,11). Olguların yarısından fazlasında, lezyon iyi sınırlı olduğu için, mammografide benign olduğu düşünülebilir⁽⁴⁾. Olgumuzun mammografik



Resim 2 : Karsinom alanları ve çevresinde dev hücreler içeren hemorajik, fibröz stroma (HE, x100)

incelemesinde malignite kriterleri izlenmiştir.

Mikroskopik olarak tümörlerin çoğu, olgumuzda olduğu gibi, infiltratif duktal karsinomdur^(11,12). Osteoklast benzeri dev hücreler; tübüler, invaziv cribriform, skuamöz, infiltratif lobüler, papiller, müsinöz ve adenokistik karsinomu da içeren her tipteki meme karsinomu-na eşlik edebilir^(1,5,8,11,13). Stromal dev hücrelerde nükleus sayısı 3-20 arasında değişir. Nükleoller belirgindir, nükleer pleomorfizm ya da mitoz izlenmez. Dev hücreler genellikle karsinom hücreleri komşuluğunda yerleşir, lümen boşluklarında da görülebilirler^(5,9). Stromada multinükleer dev hücreler komşuluğunda, benzer nükleer özelliklere sahip mononükleer hücreler de bulunur⁽⁶⁾. Stroma damardan zengin ve fibröz özellikte olup, yaygın kanama alanları ve hemosiderin pigmenti içerebilir^(5,8,11).

Ayırıcı tanıda, osteoklast benzeri dev hücreler içeren diğer benign ve malign lezyonlar akla gelmelidir⁽¹⁾. Metaplastik karsinom dev hücreler yanı sıra skuamöz hücreler, iğsi hücreler ve heterolog mezenkimal elementler içerir. Tümör dev hücreleri içeren meme karsinomlarında nükleer pleomorfizm ve mitoz belirgindir. Stromada spesifik değişiklikler görülmez⁽¹²⁾. Granülom ve dev hücre reaksiyonları malign komponent içermezler⁽¹⁾.

Son yıllarda özellikle gizli meme hastalıklarının saptanmasında ince iğne aspirasyon biyopsisinin kullanılması savunulmakta, yanlış tanıları önlemek için objektif kriterler tanımlanmaktadır⁽¹⁴⁾. Dev hücreler aspirasyon sitolojisi ile kolaylıkla örneklediği için, osteoklast benzeri dev hücreler içeren meme karsinomları sitolojik tanıda fazla güçlük yaratmamaktadır. Spesifik özelliği belirtilmeyerek karsinom tanısı verilen olgularda da tedavi değişmemektedir^(2,11). Ancak malign epitel hücrelerini içermeyen yetersiz aspirasyon materyallerinin, granülom ya da yabancı cisim reaksiyonu zannedilerek, benign olarak değerlendirilmesi riski vardır^(1,2). Olgumuza uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisinde "malign" tanısı verilmiş, spesifik tiplendirmeye gidilmemiştir.

Meme karsinomlarında izlenen osteoklast benzeri dev hücrelerin kökenine yönelik çeşitli çalışmalar yapı-

5. Nielsen BB, Kiger HW: Carcinoma of the breast with stromal multinucleated giant cells. *Histopathol* 1985; 9: 183-93.
6. Bondeson L: Aspiration cytology of the breast carcinoma with multinucleated reactive stromal giant cells. *Acta Cytol* 1984; 28: 313-6.
7. McMahon RFT, Ahmet A, Connolly CE: Breast carcinoma with stromal multinucleated giant cells-a light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J Pathol* 1986; 150:175-9
8. Holland R, Van Haelst UJGM: Mammary carcinoma with osteoclastlike giant cells. Additional observations on six cases. *Cancer* 1984; 53: 1963-73
9. Sugano I, Nagao K, Kendo Y, Nabeshima S, Murakami S: Cytologic and ultrastructural studies of rare breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Cancer* 1983; 52: 74-8.
10. Ludwig RA, Gero M: Bronchoscopic cytology of metastatic breast carcinoma with osteoclastlike giant cells. *Acta Cytol* 1987; 31: 365-8.
11. Tavassoli FA: Infiltrating Carcinoma: Special Types. In: *Pathology of the Breast*. 2nd ed. Hong Kong: Appleton and Lange; 1999. p. 529-33.
12. Hanby AM, Millis RR, Oberman HA: The Breast. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic Surgical Pathology*. 3rd Ed. Vol. 1. China: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.p. 350-2.
13. Phillipson J, Ostrzega M: Fine needle aspiration of invasive cribriform carcinoma with benign osteoclast-like giant cells of histiocytic origin. *Acta Cytol* 1994; 38: 479-82.
14. Sidawy MK, Tabbara SD, Bryan JA, Poprocky LA, Frost AR: The spectrum of cytologic features in non-proliferative breast lesions. *Cancer Cytopathol* 2001; 93: 140-5.
15. Gupta RK, Wakefield SJ, Holloway LJ, Simpson JS: Immunocytochemical and ultrastructural study of the rare osteoclast-type carcinoma of the breast in a fine needle aspirate. *Acta Cytol* 1988; 32: 79-82.
16. Tavassoli FA, Norris HJ: Breast carcinoma with osteoclastlike giant cells. *Arch Pathol Lab. Med* 1986; 110: 636-9.
17. Grano M, Mori G, Minielli V, Cantatore FP, Colucci S, Zallone AZ: Breast cancer cell line MDA-231 stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in human osteoclasts. *Biochem Biophys Res. Commun* 2000; 270: 1097-1100.
18. Agnantis NT, Rosen PP: Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. A study of eight cases with follow-up data. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 383-9.
19. Gupta RK, Holloway LJ, Wakefield SJ, Fauck RJ: Fine needle aspiration cytology, immunocytochemistry and electron microscopy in a rare case of the breast with malignant epithelial giant cells. *Acta Cytol* 1991; 35: 412-6.