

CASO CLÍNICO

Carcinoma mamario con células gigantes osteoclast-like

J. Moreno, J. Díez, E. Urquijo, B. Eizaguirre*, S. Luján y F.J. Rodríguez-Escudero

Unidad de Patología Mamaria. Departamentos de Obstetricia y Ginecología y *Anatomía Patológica. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vicaya. España.

SUMMARY

Breast carcinoma with stromal multinucleated osteoclast-like giant cells is rare. This tumour is characterised by the presence of a large number of multinucleated giant cells in close association with the epithelial neoplastic cells. Immunohistological and ultrastructural examinations support a non epithelial, histiocytic origin of the giant cells.

The giant cell formation is probably induced by the infiltrating carcinomatous tissue, which is also believed to induce new blood vessel formation. Most cases are moderately, or poorly, differentiated invasive ductal carcinomas. Rich vascularity adjacent to tumour islands is a constant feature. The prognosis of this type of adenocarcinoma is worse than for other types of breast carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma mamario con células *osteoclast-like* es un tumor infrecuente que se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas tipo *osteoclast-like* en el estroma tumoral. El patrón histopatológico que acompaña a las células gigantes es variable, y en la mayoría de los casos descritos en la bibliografía el CDI es moderado-pobremente diferenciado. Un hallazgo constante en este tumor la presencia de una vascularización rica adyacente a los islotes tumorales. Su pronóstico es menos favorable que el del resto de lesiones infiltrantes mamarias más frecuentes.

Aceptado para su publicación el 10 de octubre de 2001.

CASO CLÍNICO

Paciente de 44 años sin antecedentes medicoquirúrgicos de interés salvo 2 embarazos y partos. El ritmo menstrual es normal. En la exploración mamaria destaca una tumoración irregular de 2 x 3 cm en línea intercuadrática interna de mama izquierda, en proximidad a la axila. La citopunción era compatible con carcinoma ductal. Se realizó mastectomía radical modificada tipo Madden, y fue informada la pieza como carcinoma túbulo-lóbulo-ductal con células gigantes osteoclasticas (figs. 1 y 2). Estadío pT₁c (2 cm) pN₁b₁ (1/11) RE y RP+. Posteriormente, se pautó quimioterapia adyuvante con CMF por 6 ciclos. A los 16 meses del diagnóstico se objetiva nódulo de 1 cm sospechoso en cuadrante supero externo de mama derecha (contralateral) y tumoración en cicatriz de mastectomía izquierda ambas con estudio citológico positivo. En estudio de extensión prequirúrgico se visualizan múltiples metástasis óseas (gammagrafía) y adenopatías retroperitoneales (ecografía abdominohepática), optándose por tratamiento quimioterápico sistémico con FEC durante 6 ciclos, hormonoterapia (anastrozol) y radioterapia paliativa en columna lumbar. A los 35 meses del diagnóstico inicial se objetiva una adenopatía supraclavicular izquierda citológicamente positiva, derrame pleural bilateral (tomografía axial computarizada [TAC]) también citológicamente positivo y lesiones líticas en vértebras dorsolumbares. A los 39 meses del diagnóstico inicial y tras objetivarse metástasis hepáticas múltiples la paciente falleció.

DISCUSIÓN

El carcinoma de mama con células gigantes multinucleadas tipo *osteoclast-like* (COG) representa menos del 1% del total de cánceres mamarios y se caracteriza por la presencia de células estromales gigantes multinucleadas tipo *osteoclast-like* en el estroma tumoral^{1,2}.

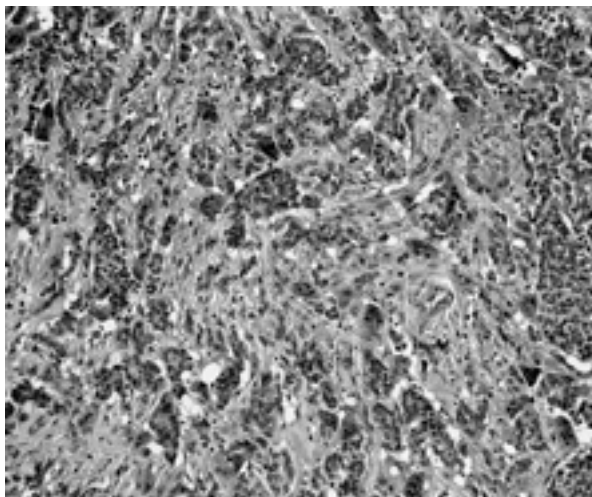


Fig. 1. Arquitectura tubular neoplásica con presencia de células gigantes multinucleadas.

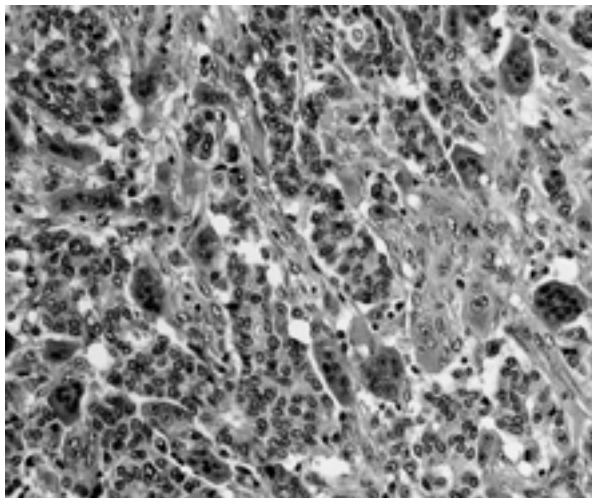


Fig. 2. Células *osteoclast-like* en íntima asociación con células epiteliales tumorales.

Los hallazgos clínicos son similares a los del carcinoma de mama convencional, presentándose generalmente como una tumoración palpable, generalmente en cuadrantes superoexternos, aunque también se ha descrito en otros cuadrantes³. Se han descrito de tamaños entre 0,5 y 10 cm, pero generalmente su tamaño es inferior a 3 cm.

Esta lesión no parece estar asociada con los más comunes factores de riesgo de cáncer de mama dado que se produce fundamentalmente en el grupo de

edad entre 40 y 50 años, por lo que se especula con que la lesión se deba a los cambios estructurales de la mama asociados con valores hormonales alterados durante la transición premenopausia-postmenopausia⁴. En los casos descritos en la bibliografía la edad de presentación oscila entre 22 y 88 años, predominando en edad premenopáusica^{5,6}. Ocasionalmente la clínica se puede confundir con la de un fibroadenoma³.

En la mayoría de los casos se acompañan de CDI moderado-pobremente diferenciados. En la mamografía muchas veces se presentan como una masa bien delimitada que sugiere una lesión benigna quística o un carcinoma medular^{3,7,8}. Ocasionalmente la mamografía no evidencia una imagen bien delimitada, sino una desorganización de tractos glandulares o una densidad heterogénea del parénquima⁶. Se ha descrito algún caso de tumoración multinodular⁹.

La anatomía patológica macroscópica muestra tumores bien delimitados, redondeados de coloración marrón oscura, con características macroscópicas similares a las del melanoma metastásico⁷.

Se ha descrito que lo característico de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es una muestra altamente celular con abundancia de células osteoclasticas gigantes (COG) y células estromales mononucleares en íntima asociación con células epiteliales malignas y áreas de hemorragia⁵. Las COG son muy diferentes unas de otras en su tamaño y el número de núcleos¹⁰. Sus núcleos son más grandes que los de las células epiteliales con cromatina granular y nucleolo prominente. Las células tumorales epiteliales son uniformes, pequeñas y ovales con núcleos redondos fenestrados, fina cromatina dispersa y 1 o 2 pequeños nucleolos. A menudo se observan vacuolas intracitoplasmáticas³.

Las extensiones están libres de cambios necróticos y presentan hematies, linfocitos y macrófagos cargados de hemosiderina. Se ven abundante número de células mononucleares con abundante citoplasma y de contorno irregular.

Se debe hacer diagnóstico diferencial en la PAAF con granulomas con células gigantes y otros procesos reparativos mamarios.

Las células gigantes *osteoclast-like* se encuentran limitadas a ciertas áreas tumorales, localizadas próximas a células tumorales y a áreas de angiogénesis. Ocasionalmente, se ven áreas de carcinoma infiltrante libre de células gigantes, junto a áreas de carcinoma bien o moderadamente diferenciadas con abundantes células gigantes². Su número es variable entre diferentes tumores e incluso diferentes áreas del mismo tumor¹¹. No son exclusivas de ningún tipo histológi-

co. Aunque con más frecuencia se ven en lesiones moderada o pobremente diferenciadas de carcinoma ductal infiltrante, se han descrito también en carcinoma lobulillar infiltrante, papilar, apocrino, mucinoso, metaplásico, escamoso¹¹.

Son células histológicamente benignas (sin mitosis ni pleomorfismo nuclear), contienen variable número de pequeños núcleos regulares (3-20) y citoplasma eosinófilo². En el citoplasma contienen pigmento de hemosiderina en escasa cantidad, dado que la eritrofagocitosis en estas células es infrecuente.

En algunos casos se describen focos de metaplasia ósea o escamosa, siendo posible que este tumor represente una forma extrema de metaplasia limitada a las células gigantes *osteoclast-like*, sin embargo no se han visto células transicionales de células carcinoma-tosa a COG².

El estudio ultraestructural evidencia que son células con abundantes organelas (mitocondrias, RER y ribosomas libres) por lo que podrían estar implicadas en la síntesis de proteínas⁵. Los núcleos son variables en número e irregulares-ovales con invaginaciones en la membrana nuclear. Las COG presentan en su periferia contornos irregulares con numerosas microvellosidades, carecen de filamentos intracitoplasmáticos, en ellas no se ha observado fagocitosis activa ni mitosis, ni tampoco desmosomas o uniones desmosoma-like entre células^{3,6,11}.

Por contra, las células tumorales poseen núcleo relativamente grande de contorno regular, pequeños nucleolos, pocas organelas citoplasmáticas y se encuentran unidas por desmosomas^{7,11}.

El estroma tumoral además de células gigantes tipo *osteoclast-like* (COG) contiene células estromales mononucleares, histiocitos, infiltración linfo-citaria, proliferación fibroblástica, proliferación vascular y áreas de hemorragia.

Los histiocitos poseen grandes cantidades de hierro en su interior y se encuentran generalmente en áreas de hemorragia estromal y acumulación extracelular de pigmento férrico. El número de linfocitos no está relacionado con el número de células gigantes¹¹. El estroma es fibroso altamente vascularizado con hemorragia extensiva viéndose áreas de fibrosis y acumulación de hemosiderina⁵.

Debido a la presencia de COG, la disposición tubular de las células carcinomatosas está distorsionada. Las células carcinomatosas tienden a desaparecer con el incremento de las COG. No se ven áreas de necrosis pero sí marcada hemorragia alrededor del tejido tumoral¹⁰. Es imprescindible para su diagnóstico descartar la presencia de hallazgos sarcomatosos.

Las células *osteoclast-like* se encuentran en el tumor primario próximas a las células carcinomatosas y relacionadas con áreas de angiogénesis prominente. También se han descrito en recidivas locales^{9,11} y en metástasis viscerales². En ciertas ocasiones se ven en recidivas locales y en metástasis viscerales sin evidencia en tumor primario, o en número muy superior. Otras veces se ven en tumor primario y no en metástasis^{2,11}. La afección por COG en ganglios linfáticos afectados por el tumor es muy variable, describiéndose en la literatura afección por COG de todos los ganglios positivos⁷, alguno de los positivos^{1,9} o ninguno de los positivos⁵. Ocasionalmente se ven en vasos linfáticos intratumorales junto con células tumorales e histiocitos, lo que podría presumir una diseminación linfática de estas células⁷.

La presencia de COG en el tumor no puede ser interpretado únicamente como un proceso local reactivo inducido por el tumor y limitado a la mama. El hecho de haberse descrito su presencia en metástasis viscerales y el de que a veces en linfáticos intramamarios se ven trombos tumorales sugiere que la presencia de COG constituye parte integral del tumor y que el tejido neoplásico es capaz de inducir su producción tanto en tejido tumoral primario como en metástasis⁷.

Su origen es controvertido. A pesar de que las células gigantes están próximas a las células del carcinoma y a las células estromales mononucleares no se han encontrado células transicionales². Para documentar su origen se han realizado estudios de microscopía electrónica e inmunohistoquímica. Las investigaciones de microscopía electrónica indican que las células gigantes derivan de las células mononucleares estromales con mínimas propiedades histiocíticas¹¹, siendo la hipótesis más creíble que su origen se encuentra en la fusión de histiocitos. Ha sido propuesta una fusión de histiocitos y posterior división amitótica de los núcleos sin división citoplasmática (endoreplicación seguida de endomitosis); sin embargo, el mecanismo por el que las células estromales se transforman en COG no está todavía establecido^{2,7}. La ausencia de filamentos intracitoplasmáticos y de *junctions* celulares excluye la naturaleza epitelial o mioepitelial de estas células⁶.

La escasa presencia de hemosiderina en el interior de células *osteoclast-like* y la presencia de gránulos azurófilos de forma similar a lo que ocurre en los histiocitos puede indicar ciertas propiedades histiocíticas en las células estromales transformadas. A pesar de lo citado su origen no está definitivamente determinado existiendo controversias en cuanto al mismo.

Aunque las propiedades inmunohistoquímicas corresponden a las de células estromales mononucleares

y particularmente a células histiocíticas, el estudio ultraestructural refleja que los histiocitos tienen depósitos masivos de hemoderina y en las COG se ve poco y en poca cantidad¹¹.

Lo que está claro es que por inmunohistoquímica se concluye que las células *osteoclast-like* tienen origen mesenquimal y no características de células epiteliales ni endoteliales.

El citoplasma de COG es positivo para fosfatasa ácida y negativo para los elementos epiteliales⁹. La reacción inmunoperoxidasa para citoqueratina muestra una fuerte positividad en células carcinomatosas, pero no en COG. Los resultados inmunohistoquímicos son siempre concordantes en un punto: las COG no son ni de origen epitelial ni endotelial, puesto que los marcadores EMA, F VIII y Ulex Europen I son negativos. Se ha descrito que la positividad de marcadores histiocitarios o su negatividad en COG estaría en función de la variable actividad funcional de las células⁶.

El anticuerpo monoclonal KP-1 (CD 68) parece tener especificidad para monocito/macrófago e histiocito. La fuerte inmunorreactividad de COG con el antígeno KP-1 y la reactividad negativa a marcadores epiteliales (AE1/AE3, EMA y CEA) son una evidencia del origen en la línea monocito/macrófago. Las células carcinomatosas son positivas para EMA, CEA y receptores estrogénicos, en cambio COG e histiocitos mono y binucleares son reactivos para vimentina y KP-1³.

Estudios inmunohistoquímicos utilizando marcadores macrofágicos, como la α -1-antitripsina, α -1-antiquimotripsina y lisozima son relativamente no específicos y a veces son positivos en una población de células epiteliales³.

Se han barajado múltiples explicaciones fisiopatológicas a la presencia conjunta de células estromales mononucleadas, células epiteliales tumorales, COG y áreas de angiogénesis.

La formación de COG probablemente sea inducida por tejido carcinomatoso infiltrante, el cual se cree induce la formación de nuevos vasos sanguíneos¹¹.

El hecho de que las células gigantes aparezcan en áreas de angiogénesis prominente y próximas a células tumorales sugiere que estas últimas produzcan alguna sustancia química que induzca la proliferación vascular^{2,7}; sin embargo, no hay una relación directa entre estos hallazgos¹¹. Se ha especulado con que las células del carcinoma pudiesen producir alguna sustancia tipo PG que induzca hipervascularización y formación de células gigantes en el estroma⁹.

También se han barajado otras posibilidades como que una estimulación secundaria a la reacción antigé-

nica asociada al tumor origina la fusión de histiocitos y formación de COG¹². También se ha sugerido que la formación de COG podría ser una respuesta a la hemorragia estromal² o una manifestación, aunque infrecuente, de una respuesta inmunológica al cáncer¹³. También se ha especulado con que las COG representen una reacción a la secreción de mucina intra y/o extracelular; sin embargo, no ha habido evidencia de mucofagocitosis por COG¹⁴.

La afección axilar ha sido descrita en un tercio de los casos, se han descrito en recidivas locales y metástasis y generalmente son tumores con RE bajos y RP altos. Estos datos, añadidos a la circunstancia de la angiogénesis prominente que presentan estos tumores, hacen suponer un mal pronóstico o al menos parecen no ser tan favorables como los del resto de lesiones infiltrantes mamarias ordinarias¹⁵.

La relativa edad joven al diagnóstico y el relativo estado avanzado podría ser debido a un retraso diagnóstico secundario a los cambios mamográficos benignos.

En relación con los estadios diagnósticos, el comportamiento de este tumor no manifiesta un buen pronóstico en comparación con el carcinoma de mama infiltrante normal⁵. La actividad proliferativa de estos tumores se ha estudiado en relación al inestadio para MIB-1, habiéndose objetivado MIB-1 positivo en el 19,8% de las células del carcinoma lo que indica una moderada actividad proliferativa en relación al resto de carcinomas mamarios. El MIB-1 es un marcador de proliferación celular con una gran relación con el estadio Ki-67, por lo que los índices citados han demostrado una correlación con el grado histológico y con el pronóstico. Las COG muestran muy escaso potencial proliferativo en comparación con células cancerosas; lo que sugiere que las células gigantes no son activamente proliferantes³. El hecho de que las células gigantes se observen a veces en biopsias mamarias sin carcinoma en pacientes del mismo rango de edad hace especular que pudiesen ser un indicador de riesgo de futuro carcinoma⁶.

En la bibliografía no se han documentado casos de formas tumorales no infiltrantes con COG, por lo que su presencia podría sugerir la presencia de invasión estromal¹³.

CONCLUSIONES

El carcinoma de mama con células gigantes *osteoclast-like* debe de ser distinguido de otras formas diferentes de neoplasias mamarias que contienen células gigantes, incluyendo carcinomas con células gigantes neoplásicas anaplásicas. También se puede en-

contrar en carcinomas metaplásicos con diferenciación ósea o cartilaginosa, sugiriéndose que ésta puede ser una variante de carcinoma metaplásico. Este carcinoma se debe de «graduar» como si las COG no estuviesen presentes. Es apropiado mirar estos tumores como una entidad diferente en la que las características clínico-patológicas han sido definidas. El pronóstico de estas pacientes no es especialmente favorable, aunque la escasez de casos descritos y el corto seguimiento hace difícil sacar conclusiones.

RESUMEN

Presentamos un caso de carcinoma mamario con células gigantes multinucleadas tipo *osteoclast-like* en el estroma tumoral. Mostramos iconografía y comentamos las características clínicas, anatomopatológicas, inmunohistoquímicas, fisiopatológicas y pronósticas de este tipo de carcinoma mamario poco frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snabb NS, Tawil A, Mufarrij A, Obeid S, Halabi J. Mammary carcinoma with osteoclastlike giant cells cytologically mimicking benign breast disease. A case report. *Acta Cytol* 1997;41:1284-8.
2. 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.
3. Takahashi T, Moriki T, Hiroi M, Nakayama H. Invasive lobular carcinoma with osteoclastlike giant cells. A case report. *Acta Cytol* 1998;42:734-41.
4. Rosen PP. Multinucleated mammary stromal giant cells. A benign lesion that simulates invasive carcinoma. *Cancer* 1979;44:1305-8.
5. Pettinato G, Petrella G, Manco A, Di Prisco B, Salvatore G, Angrisani P. Carcinoma of the breast with osteoclast-like giant cells. Fine-needle aspiration cytology, histology and electron microscopy of 5 cases. *Appl Pathol* 1984;2:168-78.
6. Trojani M, De Mascarel I, Coquet M, Coindre JM, De Mascarel A. Carcinome mammaire à cellules géantes de type ostéoclasique. *Ann Pathol* 1989;9:189-94.
7. Holland R, Van Haelst UJGM. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. Additional observations on six cases. *Cancer* 1984;53:1963-73.
8. Viacava P, Naccarato AG, Nardini V, Bevilacqua G. Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells: immunohistochemical and ultrastructural study of a case and review of the literature. *Tumori* 1995;81:135-41.
9. Tavassoli FA, Norris HJ. Breast carcinoma with osteoclastlike giant cells. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:636-9.
10. Sugano I, Nagao K, Kondo Y, Nabeshima S, Murakami S. Cytologic and ultrastructural studies of a rare breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Cancer* 1983;52:74-8.
11. Nielsen BB, Kiaer HW. Carcinoma of the breast with stromal multinucleated giant cells. *Histopathology* 1985;9:183-93.
12. Factor FM, Biempica L, Ratner I, Ahuja KK, Biempica S. Carcinoma of the breast with multinucleated reactive stromal giant cell. (A light and electron microscopic study of two cases). *Virchow's Arch A Pathol Anat* 1977;374:1-12.
13. Fechner RE. Letters to the case: alveolar variant of infiltrating lobular carcinoma of the breast with stromal osteoclastlike giant cells. *Pathol Res Pract* 1989;185:395-6.
14. Pettinato G, Manivel JC, Picone A, Petrella G, Insabato L. Alveolar variant of infiltrating lobular carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Patol Res Pract* 1989;185:388-94.
15. Stewart CJ, Mutch AF. Breast carcinoma with osteoclastlike giant cells. *Cytopathology* 1991;2:215-9.