

# Λιποφυλλοειδής όγκος μαστού με παρουσία πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων στρώματος

Ο. Τζάιδα<sup>1</sup>, Π. Αραπαντώνη-Δαδιώτη<sup>3</sup>, Β. Κατσιώκη<sup>1</sup>, Β. Ζόμπολας<sup>2</sup>, Α. Πολυχρόνης<sup>2</sup>

Παρουσιάζεται περίπτωση καλοήθους ινοεπιθηλιακού νεοπλάσματος μαζικού αδένου με παρουσία άφθονων πολύμορφων πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων στο στρώμα του, σε γυναίκα ηλικίας 39 ετών. Η αλλοίωση ήταν ψηλαφητό, σχετικά περιγραπτό, ανώδυνο, μονήρες ογκίδιο, διαμέτρου 2,5 cm με οζώδη επιφάνεια διατομής και ποικιλία ιστολογικής εικόνας συνδυάζουσα στοιχεία ινοαδενώματος, αμαρτώματος και λιποφυλλοειδούς όγκου. Η συνοδός παρουσία των πολυπύρηνων στρωματικών γιγαντοκυττάρων, μερικά των οποίων με χαρακτηρισές άτυπων λιποκυττάρων, επαύξησε τον προβληματισμό μας για την τελική ταξινόμηση της αλλοίωσης.

Η διάγνωση λιποφυλλοειδούς όγκου χωρίς εμφανή στοιχεία κακοήθους μετατροπής στηρίχθηκε στην απουσία των βασικών κριτηρίων κακοήθειας για τα νεοπλάσματα αυτά: κυτταροβρίδεις και υπερανάπτυξης του στρώματος ως προς το επιθήλιο, μιτωτικής δραστηριότητας, νέκρωσης και διηθητικών ορίων. Ο σκεπτικισμός που εγείρει η παρουσία των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων, στην πλειονότητά τους αντιδραστικής αιτιολογίας, σε νεόπλασμα το οποίο στο σύνολό του εμφανίζεται καλοήθως, δεν πρέπει να παραπλανήσει τον παθολογοανατόμο, απομακρύνοντάς τον από τη διάγνωση καλοήθειας.

**Λέξεις κλειδιά:** Μαστός, Πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα στρώματος, Αμάρτωμα, Λιποφυλλοειδής όγκος.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρώτος ο Rosen το 1979 περιέγραψε, ως τυχαίο εύρημα, την παρουσία πολυπύρηνων στρωματικών γιγαντοκυττάρων (Π.Σ.Γ.) σε υλι-

κό ρουτίνας βιοψιών και μαστεκτομών για κο-λοήθεις και κακοήθεις, παθήσεις του μαζικού αδένου<sup>1</sup>. Στην πρώτη αυτή δημοσίευση καθορίζεται η καλοήθης φύση αυτής της στρωματικής αλλοίωσης και χαρακτηρίζεται αντιδραστική μάλλον παρά νεοπλασματική επεξεργασία του στρώματος του μαστού αποδιδόμενη σε μεταβολή του ορμονικού ισοζυγίου κατά το μεταβατικό στάδιο της περιεμμηνόπαισιακής περιόδου. Ταυτόχρονα επισημαίνεται με έμφαση

<sup>1</sup>Παθ/ανατομικό Εργαστήριο και <sup>2</sup>Χειρουργική Κλινική Μαστού Ογκολογικού Νοσοκομείου Ι.Κ.Α. Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ, <sup>3</sup>Παθ/ανατομικό Εργαστήριο Γ.Π.Α.Ν.Π. - ΜΕΤΑΞΑ

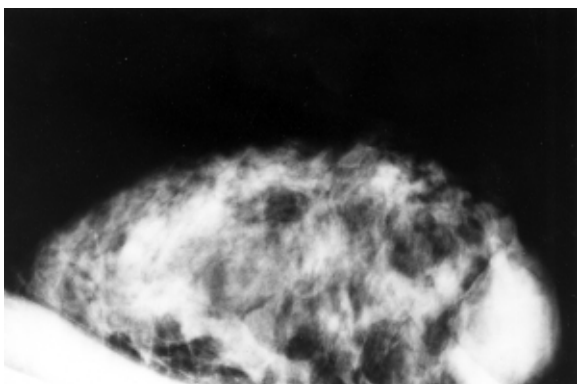
ο κίνδυνος να θεωρηθεί εσφαλμένα, η παρουσία αυτών των κυττάρων σαν στοιχείο διήθησης σε ενδοεπιθηλιακό (in situ) καρκίνωμα μαστού.

Πρόσφατα, σε δύο ανεξάρτητες δημοσιεύσεις, περιγράφεται η παρουσία των Π.Σ.Γ. σε ινοαδένωμα και τεκμηριώνεται με ανοσοϊστοχημικές και μεθόδους ηλεκτρονικής μικροσκοπίας η μεσεγχυματογενής και ειδικότερα η ινοβαστική προέλευση αυτών<sup>2,3</sup>.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Η περίπτωση αφορά γυναίκα ηλικίας 39 ετών, η οποία προσήλθε στη Χειρουργική Κλινική Μαστού του νοσοκομείου μας για διερεύνηση ψηλαφητού ογκιδίου αριστερού μαστού.

Το ογκίδιο, με εντόπιση το κάτω έσω τεταρτημόριο, αφοριζόταν καλά από τους γύρω ιστούς και ήταν ευκίνητο και ανώδυνο στην κλινική εξέταση. Στο μαστογραφικό έλεγχο εμφανίζονταν ως μαλακή σκίαση, μεγίστης διαμέτρου 4 εκ. με ασαφή περιφέρεια, χωρίς αποπιτανώσεις ή έμμεσα στοιχεία κακοήδους επεξεργασίας. Λόγω της ασάφειας στο περίγραμμα συνεστήθη διερεύνηση με υπερηχογράφημα. Σε αυτό και οι δύο μαστοί εμφανίζονταν διάχυτα συμπαγείς με ηχομορφολογικούς χαρακτήρες ινοκυστικής νόσου και παρουσία μικροκύστεων μεγίστης διαμέτρου έως και 8 mm. Στην 6η-7η ώρα του αριστερού μαστικού αδένου απεικονίσθη συμπαγές, ανομοιογενούς ηχογένεσης, μórφωμα διαστάσεων 32x19 mm. Η ασθενής με κλινική διάγνωση πιθανού ινοαδενώματος οδηγήθη στο χειρουργείο.



**Εικόνα 1.** Μαστογραφική απεικόνιση του ογκιδίου ως μαλακή σκίαση μ.δ. 4 cm, στο κάτω έσω 4/μ.οριο.

## ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ

Από το υλικό της αφαιρεθείσας βιοψίας και μετά από μονιμοποίηση σε φορμόλη 10% ελήφθησαν τομές πάχους 3-4 μ για χρώσεις ρουτίνας με αιματοξυλίνη-ηωσίνη και ιστοχημικές χρώσεις PAS, Alcian Blue και Sudan. Κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο που έγινε με την τεχνική υποστήριξη του Παθ/ανατομικού Εργαστηρίου του Γ.Π.Α.Ν.Π. ΜΕΤΑΞΑ, αναζητήσαμε την έκφραση των παρακάτω αντιγόνων χρησιμοποιώντας αντίστοιχα ειδικά αντισώματα Vimentin (Daco 1:5), Actin (Shandon 1:50), S<sub>100</sub> πρωτεΐνη (Daco 1:100), Lysozyme (Daco 1:50), Antitrypsin (Daco 1:50), Keratine πολυκλωνική (Daco 1:100).

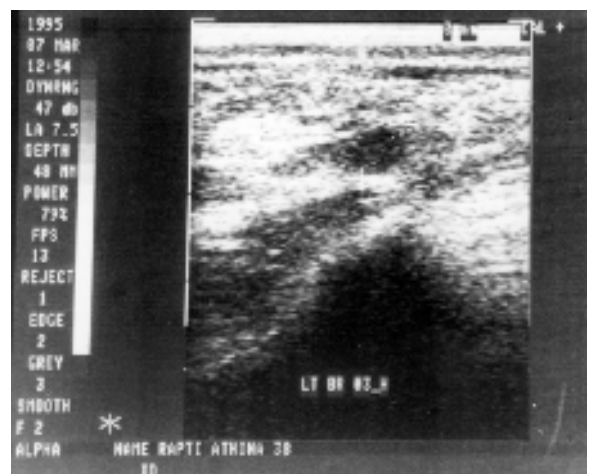
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Μακροσκοπικά-Μικροσκοπικά ευρήματα

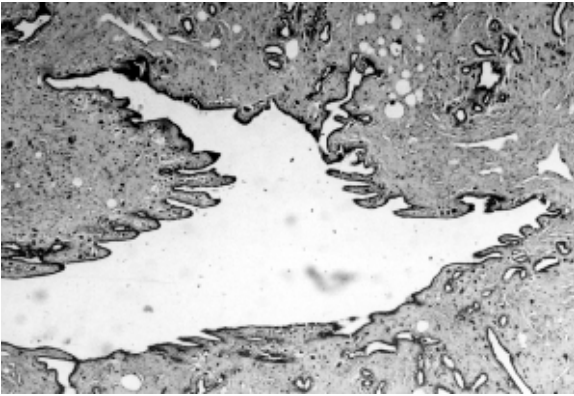
Στις διατομές του υλικού βιοψίας διαστάσεων 5x4x2 cm, παρατηρήσαμε σχετικά περιγραπτό, στερούμενο κάψας, λευκωπό ογκίδιο με σύσταση ελαστική και όψη μικροζώδη, μεγίστης διαμέτρου 2,5 cm. Το συναφαιρεθέν περιβάλλον τμήμα μαστικού αδένου ήταν ινολιπώδους σύστασης.

Η μικροσκοπική εξέταση του ογκιδίου έδειξε μικτό νεόπλασμα αποτελούμενο από ινολιπώδη ιστό και επιθηλιακό στοιχείο χωρίς ομοιομορφία ιστολογικής εικόνας σε όλη του την έκταση.

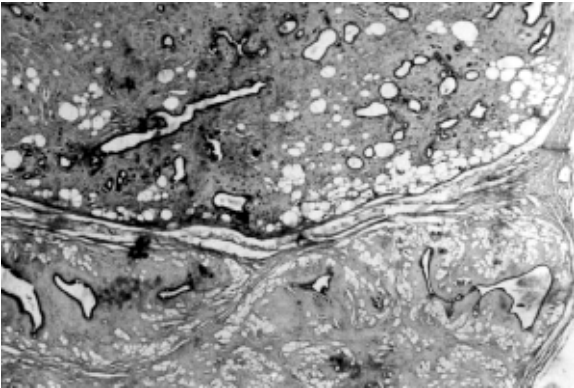
Στην περιφέρειά του το ογκίδιο είχε εμφά-



**Εικόνα 2.** Υπερηχογραφικό συμπαγές ανομοιογενούς ηχογένεσης μórφωμα.



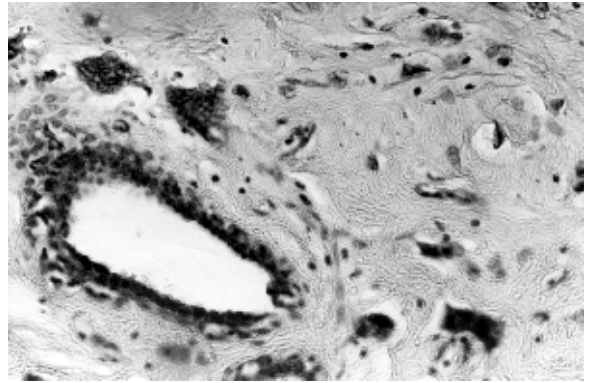
**Εικόνα 3.** Αδρή φυλλοειδής αρχιτεκτονική διαμόρφωση A και H x 40.



**Εικόνα 4.** Περιοχές με εικόνα αμαρτώματος και παρουσία ώριμου λιπώδους στοιχείου A και H x 25.

νιση ενός τυπικού ινοαδενώματος. Σε κεντρικές όμως δέσεις, μετέπιπτε σε μορφή αμαρτώματος με επιθηλιακό στοιχείο αποτελούμενο από πόρους με μικροκυστική διάταξη χωρίς τις συνοδές πορολοβιακές μονάδες με το χαρακτηριστικό τους ενδολόβιο στρώμα. Επιπλέον, εστιακά, η αρχιτεκτονική του ογκιδίου προσλάμβανε σύνδετο διακλαδιζόμενη διαμόρφωση με σχισμοειδείς χώρους και φυλλοειδείς προσεκβολές η οποία δύμιζε αδρά φυλλοειδή όγκο.

Το στρώμα του νεοπλάσματος αποτελείτο από υαλοειδοποιημένο ινώδη συνδετικό ιστό μικρής κυττοραβρίθειας με συμμετοχή αρκετού λιπώδους στοιχείου. Το τελευταίο εμφανιζόταν υπό μορφή ώριμων λιποκυττάρων, είτε μεμονωμένων είτε σε αδρούσεις διαφόρου μεγέδους. Μεταξύ αυτών υπήρχαν άφθονα πολύ-



**Εικόνα 5.** Πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα στρώματος Vimentin x 400.

μορφα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά, τυχαία κατανεμημένα στο ινολιπώδες στρώμα, αναγνωρίζονταν εύκολα με μικρή μεγέθυνση σε κάθε πεδίο των εξεταζόμενων τομών. Ο αριθμός τους ήταν ποικίλος μέχρι και 14 ανά 10 μεγάλα οπτικά πεδία, στις δέσεις της μεγαλύτερης συγκέντρωσης. Το πρωτόπλασμα τους ήταν λιγυστό και οι πυρήνες τους, άλλοι υποστρόγγυλοι άλλοι ατρακτόμορφοι, ήταν πολυλοβωτοί (έως και 10 λοβοί ανά κύτταρο). Οι περισσότεροι εμφανίζονταν φυσσαλιδώδεις χωρίς εμφανές πυρήνιο και ολίγοι ήταν υπερχρωματικοί με κοκκώδες δίκτυο χρωματίνης.

Τόσο στα πολυπύρρηνα αυτά κύτταρα όσο και στο ινώδες στρώμα μιτώσεις δεν αναγνωρίστηκαν.

Το ογκίδιο και σε μικροσκοπικό επίπεδο διατηρούσε περίγραπτα όρια.

#### *Ιστοχημικά - Ανοϊστοχημικά ευρήματα*

Οι χρώσεις PAS και Alcian Blue δεν ανέδειξαν ενδοκυττάρια βλέννη στα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα ενώ η χρώση Sudan, παρά τις επανειλημμένες προσπάθειες εφαρμογής της, για τεχνικούς λόγους (όλο το ογκίδιο είχε εγκλεισθεί σε παραφίνη) δεν απέδωσε.

Όλοι οι αναζητούμενοι ανοσοϊστοχημικά δείκτες, επίσης δεν εκφράσθηκαν, πλην της Vimentin η οποία απέβη θετική σε ποσοστό 20-25%, αυτών των κυττάρων. Τα παραπάνω αποτελέσματα ταυτοποίησαν τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα ως μεσεγχυματικά ινοβλαστικής πιθανόν προέλευσης.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ποικιλία της ιστολογικής εικόνας που πορουσίαζε το νεόπλασμα επιτεινόμενη από την παρουσία των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων του στρώματος καθιστούσε προβληματικό το χαρακτηρισμό και την τελική ταξινόμησή του.

Η διαφοροδιαγνωστική μας σκέψη κινήθηκε ανάμεσα στις παρακάτω εκδοχές:

α) Τα πολύμορφα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα αφορούν τυχαίο εύρημα αντιδραστικής αιτιολογίας σε προϋπάρχον νεόπλασμα με ινοβλαστική προέλευση, όπως αυτή περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία.

β) Τα γιγαντοκύτταρα αυτά αποτελούν άτυπο λιποκυτταρικό στοιχείο του στρώματος του νεοπλάσματος. Στην περίπτωση αυτή ο προβληματισμός μας για το χαρακτηρισμό και τη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος ήταν εύλογος. Η διαφορική διάγνωση από κακοήδη φυλλοειδή όγκο επιβεβλημένη.

γ) Τα περισσότερα από τα κύτταρα αυτά είναι αντιδραστικά χωρίς ν' αποκλείεται η συμμετοχή μερικών άτυπων λιποκυττάρων.

Όσον αφορά την ποικιλία της μορφολογικής έκφρασης του ογκιδίου αυτή αποδόθηκε σε μετάπτωση των στοιχείων του ενός τύπου νεοπλάσματος στο άλλο. Η ιδιαιτερότητα αυτή της αλληλοεπικάλυψης των μορφολογικών χαρακτήρων ινοαδενώματος -αμαρτώματος- φυλλοειδούς όγκου έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>4,6</sup>. Η στενή σχέση ινοαδενώματος/αμαρτώματος είναι γνωστή και οι περιπτώσεις ανάπτυξης φυλλοειδούς όγκου σε ινοαδένωμα δεν είναι σπάνιες<sup>7</sup>. Πρόσφατα ο Rosen περιέγραψε σε λιπώδες αμάρτωμα μαστού ανάπτυξη λιποφυλλοειδούς όγκου<sup>8</sup> χρησιμοποιώντας τον όρο αυτό για την ποικιλία του καλοήθους φυλλοειδούς όγκου η οποία εμφανίζει ωρίμου τύπου λιπώδη διαφοροποίηση<sup>9</sup>. Είναι δε ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι περιγράφει το ενδεχόμενο παρουσίας πολυπύρηνων στρωματικών γιγαντοκυττάρων στον παραπάνω τύπο φυλλοειδούς όγκου, τονίζει μάλιστα, σημείο που επισημαίνουν και άλλοι ερευνητές, ότι η παρουσία αυτή δεν πρέπει να ερμηνευθεί σαν ένδειξη εξαλλαγής προς λιποσάρκωμα εφ' όσον οι κύριοι χαρακτήρες κακοήθους φυλλοειδούς όγκου υπάρχουν<sup>9-11</sup>. Στην ίδια εργασία, σημειώνει ότι η περίπτωση λιποφυλλοειδούς όγκου που αντιμετωπίσθηκε με απλή εκπηρήνιση, υποτροπίασε σε ένα έτος μεταπίπτοντας σε υψηλού βαθμού κακοήθειας

φυλλοειδή όγκο με στοιχεία πολύμορφου λιποσαρκώματος<sup>8</sup>.

Στο δικό μας περιστατικό η απόφαση για το χαρακτηρισμό του ως κολοήθους νεοπλάσματος στηρίχθηκε στη συνδυασμένη απουσία των στοιχείων κακοήθειας: κυτταροβρίθειας και υπερανάπτυξης του στρώματος σε αναλογία με το επιθήλιο, μιτωτικής δραστηριότητας, νέκρωσης και διηθητικών ορίων.

Η παρουσία των πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων με βάση τους μορφολογικούς τους χαρακτήρες και τα επιμέρους ευρήματα της ανοσοϊστοχημικής μελέτης τείνουμε να πιστεύουμε ότι είναι αντιδραστικής αιτιολογίας. Το ενδεχόμενο συμμετοχής και ορισμένων άτυπων λιποκυττάρων παραμένει αδιευκρίνιστο εφ' όσον δεν έγινε δυνατό να τεκμηριωθεί ιστοχημικά η παρουσία τους.

Τα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα που έχουν περιγραφεί ως τυχαίο εύρημα στο στρώμα του μαζικού αδένου σε ποικίλες παθήσεις και νεοπλάσματα αυτού, φαίνεται ότι είναι ανάλογα αυτών που έχουν περιγραφεί και σε άλλες εντοπίσεις. Συχνότερα έχουν αναγνωρισθεί στο κατώτερο γεννητικό σύστημα του θήλεως και ειδικότερα στον κόλπο και τον τράχηλο σε έδαφος ινοεπιθηλιακών πολυπόδων<sup>12,13</sup>. Σπανιότερα σε πολύποδες ρινός, πρωκτού και ουροδόχου κύστεως<sup>14,15</sup>. Η επισήμανση του κινδύνου να δεωρηθεί, εσφαλμένα, η παρουσία τους ως στοιχείο κακοήθειας τονίζεται ιδιαίτερα σε όλες τις παραπάνω αναφορές. Τα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα αυτού του τύπου, αφορούν καλοήδη αντιδραστική επεξεργασία. Ο σκεπτικισμός που εγείρει επομένως η παρουσία τους στο στρώμα ενός νεοπλάσματος που δεν πληρεί τα απαραίτητα, βασικά κριτήρια κακοήθειας δεν πρέπει να παραπλανήσει τον παθολογοανατόμο, απομοκρύνοντάς τον από τη διάγνωση καλοήθειας.

Συμπερασματικά η προτεινόμενη διάγνωση για τη συγκεκριμένη περίπτωση είναι αυτή ενός καλοήθους νεοπλάσματος μαστού με αλληλοκαλυπτόμενους χαρακτήρες ινοαδενώματος-αμαρτώματος- λιποφυλλοειδούς όγκου και παρουσία πολυπύρηνων στρωματικών γιγαντοκυττάρων.

Επειδή το ενδεχόμενο τοπικής υποτροπής του ιδιάζοντος αυτού νεοπλάσματος παρέμενε ανοικτό, συνεστήθη για την ασφαλέστερη αντιμετώπιση του, μικρή ευρύτερη εκτομή. Η ασθένεια, σήμερα 8 μήνες μετά την πρώτη βιοψία, είναι καλά.

## SUMMARY

***Lipophyllodes tumor of the breast with multinucleated stromal giant cells.******Tzaida O<sup>1</sup>, Arapantoni-Dadioti P.<sup>3</sup>, Katsiki B.<sup>2</sup>, Zobolas B.<sup>2</sup>, Polychronis A.<sup>2</sup>******Dept. of Social Services Oncological Hospital "G. Gennimatas" Pathology Dept.<sup>1</sup> & Surg. Breast Clinic<sup>2</sup>, Pathology Dept. "Metaxa" cancer Hospital<sup>3</sup>***

*A benign fibroepithelial neoplasm of the mammary gland with multinucleated stromal giant cell, in 39 year old woman, is presented. The lesion was a palpable, freely movable, rather circumscribed, painless, solitary mass with lobulated cut surface measuring 2,5 cm in greatest dimension.*

*As the tumor microscopically presented a variety of histologic features including those of fibroadenoma, hamartoma and lipophyllodes tumor, its final classification was difficult. Another unusual and further confusing finding was the presence of numerous multinucleated giant cells in its stroma. Most of these cells considered as part of a benign reactive process and the remaining as atypical lipocytes. The diagnosis of a benign neoplasm without malignant transformation was based on the absence of the cardinal histologic findings of malignancy for these type of tumors (e.i. cellularity and stromal overgrowth, mitotic activity necrosis and infiltrating borders). The multinucleated giant cells of the reactive type, confined to the stroma of an otherwise benign neoplasm, should not be misinterpreted by the pathologist as evidence of malignancy.*

***Key words:*** Lipophyllodes tumor, breast.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rosen PP: Multinucleated mammary stromal giant cells. A benign lesion that simulates invasive carcinoma. *Cancer* 1979, 44:1304-08.
- Nielsen BB, Ladefoged C: Fibroadenoma of the female breast with multinucleated giant cells. *Path Res Pract* 1985, 180:721-24 .
- Berean K, Tron VA, Churg A, Clement PB: Mammary fibroadenoma with multinucleated stromal giant cells. *Am J Surg Pathol* 1986, 10(11):823-827.
- Azzopardi JG: Problems in breast pathology. (Major problems in pathology. Vol I II) Philadelphia WB Saunders, 1979.
- Oberman HA. Hamartomas and hamartoma variants of the breast . *Semin Diagn Pathol* 1989, 6:135-145.
- Fisher CJ, Hanby AM, Robinson L, Millis RR: Mammary hamartoma a review of 35 cases. *Histopathology* 1992,20:99-106.
- Noguchi S, et all: Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer* 1995, 76:1779-85.
- Rosen PP, Romain K, Liberman L: Mammary cystosarcoma with mature adipose stromal differentiation (lipophyllodes tumor) arising in a lipomatous hamartoma. *Arch Pathol Lab Med* 1994, 118:91-94.
- Powell CM, Rosen PP: Adipose differentiation in cystosarcoma phyllodes. A study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1994, 18(7):720-27.
- Rosen PP, Oberman HA: Cystosarcoma phyllodes. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the mammary gland.* AFIP Washington DC, 1993.
- Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosentahl I, Silversward C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer* 1991, 68:2017-22.
- Clement PB: Multinucleated stromal giant cells of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med* 1985, 109:200-2.
- Miettinen M, Wahlstrom T, Vesteirinen E, Saksela E: Vaginal polyps with pseudosarcomatous features. A clinicopathologic study of 7 cases. *Cancer* 1983, 51:1148- 51.
- Compagno J, Hyams VJ, Lepore ML. Nasal polyposis with stromal atypia. Review and follow up of 14 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1976, 100:224-26.
- Young RH: Fibroepithelial polyp of the bladder with atypical stromal cells. *Arch Pathol Lab Med* 1986, 110:241-2.