
Mamárny karcinóm s osteoklastoidnými obrovskými bunkami – opis dvoch prípadov

Kajo, K., Machálek, K., Kviatková, Z.

Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty
a Martinskej fakultnej nemocnice, Martin, Slovenská Republika

Súhrn

Opísané sú dva prípady vzácného typu mamárneho karcinómu u 47- a 49-ročných pacientiek, ktorý je charakteristický výskytom osteoklastoidných obrovských buniek, hypervaskulárnou strómou, nálezom starších a čerstvých krvácaní na pozadí bežných typov karcinómov prsnej žľazy. V oboch prípadoch išlo o stredne diferencovaný konvenčný duktálny invazívny karcinóm, v ktorom sa tak v stróme, ale aj priamo v nádorovej populácii nachádzali roztrúsené obrovské viacjadrové bunky osteoklastoidného typu. Imunohistochemická analýza (pozitivita vimentínu a CD68 a negatívita cytokeratínov, EMA a S100) podporila histiocytárny pôvod týchto buniek, ktoré majú reaktívny a nie nádorový charakter. Klinické a morfológické črty svedčia pre to, že tento typ karcinómu tvorí samostatnú klinicko-histomorfologickú jednotku s pravdepodobne lepšou prognózou ako konvenčný duktálny invazívny karcinóm a vo svojej klasickej podobe by nemal byť zaradovaný medzi metaplastické karcinómy.

Kľúčové slová: karcinóm – prsná žľaza – osteoklastoidný – imunohistochemia

Summary

Mammary Carcinoma with Osteoclast-like Giant Cells – Report of Two Cases

Authors describe two cases of a rare type of mammary carcinoma occurring in 47-year and 49-year-old women, characterised by osteoclast-like giant cells, hypervascular stroma, and signs of older and recent haemorrhages on the background of the conventional type of breast carcinoma. In both cases there was diagnosed moderately differentiated ductal invasive carcinoma with osteoclast-like giant cells, which were present in tumorous stroma as well as scattered between tumorous cells. Immunohistochemical analysis (vimentin and CD68 positivity and negativity of cytokeratins, EMA and S-100 protein) confirmed a histiocytic origin of these giant cells as well as their reactive non-neoplastic nature. Clinical and morphological features of this unusual type of breast carcinoma indicate that it should be regarded as an unique clinical- histomorphological entity with probably better prognosis when compared to ductal invasive carcinoma not otherwise specified and it should not be included among metaplastic breast carcinomas.

Key words: breast – carcinoma – osteoclast-like – immunohistochemistry

Čes.-slov. Patol., 42, 2006, No. 2, p. 71–75

V roku 1979 prvýkrát popísali Agnantis a Rosen (1) sériu ôsmich prípadov zriedkavého karcinómu prsníka s nálezom obrovských viacjadrových buniek osteoklastoidného typu.

Väčšina týchto nádorov sa vyznačuje relatívne ostrým ohraničením voči okoliu, výraznou vaskularizáciou a známkami stromálnych krvácaní, ktoré sú zodpovedné za ich hnedé sfarbenie na reznej ploche (37, 46, 49).

Opisujeme dva prípady mamárneho karcinómu s osteoklastoidnými obrovskými bunkami (MKOKB) s cieľom poukázať na základné histomorfologické charakteristiky tejto vzácnnej jednotky v prsníku, o ktorej sme nenašli pôvodnú prácu v česko-slovenskom písomníctve.

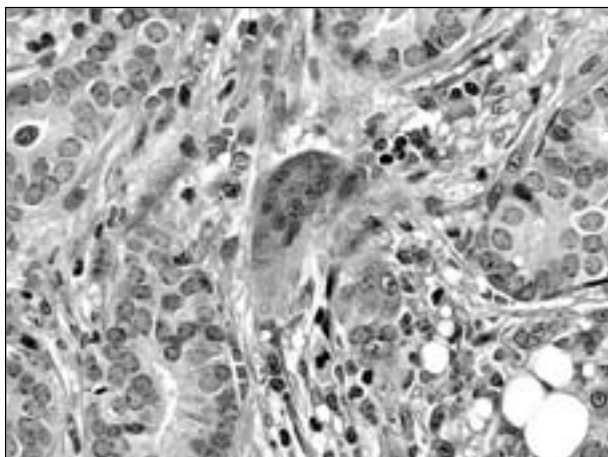
Vlastné pozorovania

Prípad 1. U 47-ročnej ženy bol zistený tumor v ľavom prsníku zasahujúci retroareolárnu oblasť. Prípad bol riešený amputáciou prsníka a exenteráciou lymfatických uzlín (LU) z dolnej a strednej etáže axily. Makroskopicky išlo o rozsiahly nádor v priemere 5 cm s neostrými okrajmi, tuhej konzistencie a na reze hnedobelavej farby. Celkovo bolo vyšetrených 22 LU, z ktorých v 21 boli prítomné metastázy karcinómu. Pacientka podstúpila chemoterapiu, aktinoterapiu a hormonálnu liečbu (tamoxifenom) a je viac ako 8 rokov v remisii.

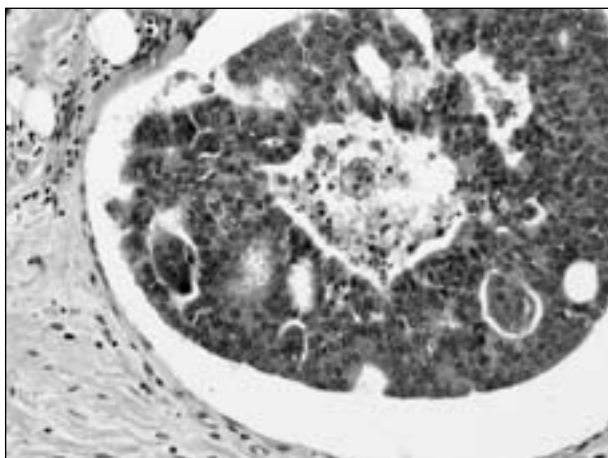
Prípado 2. Išlo o 49-ročnú pacientku s nádorom ľavého prsníka v retroareolárnej oblasti veľkosti 1 cm v priemere, na reze hnedej farby, nodulárneho charakteru. Bola vykonaná centrálna kvadrantektómia a exenterácia 6 axilárnych LU bez známok metastáz. Pacientka absolvovala chemoterapiu a externú aktinoterapiu, t. č. (7 mesiacov od operácie) pokračuje v liečbe tamoxifénom a je klinicky bez obtiaží.

Histomorfologické nálezy

Histologicky nádory v oboch prípadoch vykazovali obraz stredne diferencovaného konvenčného duktálneho invazívneho karcinómu s výskytom disperzne roztrúsených obrovských viacjadrových buniek osteoklastoidného typu (obr. 1).



Obr. 1. Stredne diferencovaný duktálny invazívny karcinóm s osteoklastoidnou bunkou v centre (H&E, zväčšenie 400-krát, prípad 2)

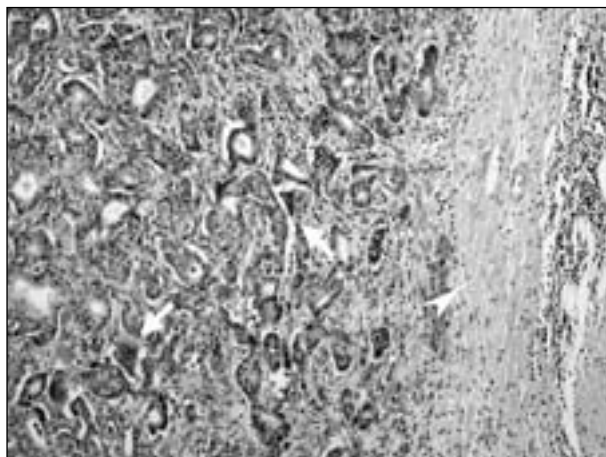


Obr. 2. Detail na obrovské viacjadrové bunky v intraduktálnej komponente nádoru (H&E, zväčšenie 400-krát, prípad 1)

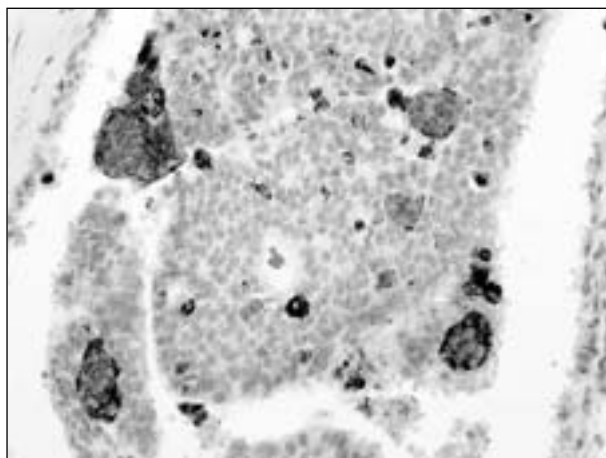
Tieto bunky boli rôznej veľkosti a tvaru, obsahovali početné jadrá a boli lokalizované v stróme nádoru, ako aj v úzkom kontakte s nádorovou populáciou a v prvom z prípadov boli zachytené aj v centre nádorových hniezd a intraduktálnych štruktúr (obr. 2).

Ďalšou patognomickou črtou boli známky čerstvých aj starších hemorágií s ložiskovo nahromadenými siderofágmi, ktorých nález bol zreteľnejší v druhom z prezentovaných prípadov. V bohato vaskularizovanej stróme oboch nádorov boli disperzné lymfoidné infiltráty, variabilná prímies histiocytov a proliferácia fibroblastov s ložiskovo vystupňovanou kolagenizáciou až sklerotizáciou strómy.

Osteoklastoidné obrovské bunky a vyššie opísaná hypervaskulárna stróma boli zaznamenané aj v metastatických ložiskách v LU (obr. 3) a v endovaskulárnych lymfatických nádorových emboloch v prvom prípade.



Obr. 3. Osteoklastoidné bunky v metastáze v regionálnej axilárnej lymfatickej uzline (šípky); hlavičkou šípky je označené puzdro uzliny s reziduálnym lymfoidným tkanivom (H&E, zväčšenie 100-krát, prípad 1)



Obr. 4. Imunohistochemický dôkaz expresie CD68 v osteoklastoidných bunkách nádoru (zväčšenie 400-krát, prípad 1)

Imunohistochemicky osteoklastoidné bunky vykazovali pozitívitu vimentinu (DAKO, riedenie 1:50), CD68 (DAKO, 1:100)- obr.4, a boli negatívne pri dôkaze cytokeratínov (KL1 – Immunotech, 1:200), epitelového membránového antigénu (EMA, DAKO, 1:50), karcinoembryonálneho antigénu (CEA, DAKO, 1:200), estrogénových (ER, DAKO, 1:35) a progesterónových receptorov (PR, Immunotech, 1:50), HER-2 (HercepTest, DAKO) a p53 (DAKO, 1:75), LCA/CD45 (DAKO, 1:50).

V oboch prípadoch boli nádorové bunky pozitívne pri dôkaze cytokeratínov, EMA, ER (v 70 %, resp. 100 % buniek) a PR boli pozitívne len v druhom prípade (vo viac ako 50 % buniek). Dôkaz HER-2 a p53 bol v oboch prípadoch negatívny.

Diskusia

Viacjadrové osteoklastoidné obrovské bunky nie sú patognomické len pre obrovskobunkový nádor kostí, ale boli nájdené aj v celom spektre mezenchymálnych extraskelletálnych lézií, napr. v obrovskobunkovom nádore mäkkých tkanív (13, 29, 35), resp. šlachových pošiev (7) a dokonca aj v gastrointestinálnom stromálnom tumore (22). Zaujímavým fenoménom je výskyt týchto buniek v karcinómoch rôznych orgánov, napr. kože (11), slinnej žľazy (17), pľúc (23, 30), ženských pohlavných orgánov (42), štítnej žľazy (19, 43), hrtana (51), pankreasu (27, 39, 40), pečene (14), obličky (6), žľzníka (10), ako aj v neuroendokrinnom nádore gastrointestinálneho traktu (2).

Z hľadiska incidencie je MKOKB zriedkavým typom nádoru a predstavuje 0,5 až 1,2 % zo všetkých karcinómov prsnej žľazy (12, 16), pričom vychádzajúc z poznatkov bežnej praxe, ich výskyt je pravdepodobne omnoho nižší. Podľa našich odhadov predstavuje menej ako 0,1 % z karcinómov prsníka vyšetrených na našom pracovisku za obdobie 15 rokov. Reálnu incidencia skresľuje aj skutočnosť, že časť týchto nádorov zostáva nepoznaná, pretože osteoklastoidné obrovské bunky môžu byť prehliadnuté, najmä ak sú lokalizované len fokálne alebo v teréne zle diferencovaných foriem karcinómov.

Väčšina MKOKB je tvorená stredne alebo zle diferencovanými, bližšie nešpecifikovanými invazívnymi karcinómami duktálneho typu (1, 28, 48), ale osteoklastoidné bunky boli opísané aj v špeciálnych typoch mamárnych karcinómov – lobulárnom (1, 15), kribriiformnom (5, 32), tubulárnom (47), papilárnom (1), apokrinnom, mucinóznom (28) a skvamóznom karcinóme (31). Bol publikovaný aj prípad bilaterálneho lobulárneho MKOKB (15).

Klinicky a mamograficky sú MKOKB mnohokrát považované za benígne lézie (12, 48), pretože sa môžu prezentovať dobrým ohraničením (38)

a niektoré z nádorov mali dokonca fibrózne opúzdrenie (18). Podľa nášho názoru nie je táto črta absolútne patognomická, pretože jeden z našich prípadov nevykazoval ostré ohraničenie. V dôsledku starých krvácaní sú najčastejšie červeno-hnedého až tmavohnedého sfarbenia, takže môžu makroskopicky imitovať malígnu melanóm (9, 12, 18, 28, 36, 37).

Exaktná diagnóza MKOKB je možná až z bi-optického materiálu, avšak niekoľko opísaných prípadov bolo diagnostikovaných aj formou tenko-ihlovej aspiračnej cytológie (5, 32, 38, 45, 49).

Osteoklastoidné obrovské bunky môžu byť prítomné aj v metastatických ložiskách v axilárnych LU (15, 47) a v intravaskulárnych endolymfatických emboloch, ako to bolo zaznamenané aj v jednom z našich prezentovaných prípadov. To svedčí pre propagáciu týchto buniek z nádoru do metastatických ložísk, aj keď sa nevyklučuje aj možnosť ich tvorby priamo v metastatických ložiskách (37).

Názory na pôvod osteoklastoidných obrovských buniek v MKOKB boli od začiatku jednoznačné v tom, že nejde o nádorovú populáciu, ale o reaktívne bunky. Ultraštruktúrne aj imunohistochemicky bol dokázaný mezenchymálny a histiocytárny pôvod týchto buniek v MKOKB (5, 9, 12, 15, 38, 47, 49), so silnou reaktivitou kyslej fosfatázy (47) a nešpecifickej esterázy, čo pri chýbaní alkalické fosfatázy poukazuje na nielen morfológickú, ale aj funkčnú podobnosť s osteoklastami kostí (36). A tak už v roku 1989 Athanasou a spol. (3) na základe in vitro funkčných štúdií osteoklastoidných obrovských buniek izolovaných z mamárnych karcinómov dokázali, že ide o makrofágy s niektorými osteoklastickými funkčnými schopnosťami.

Ďalej sa predpokladalo, že osteoklastoidné bunky pochádzajú z mononukleárných stromálnych buniek a majú len niektoré z histocytárnych charakteristík (28). Ich formovanie bolo vysvetľované indukciou nádorovými bunkami, ktorá bola taktiež zodpovedná za výraznú patognomickú angiogénu (1, 28). Vieme, že samotné nádorové bunky predstavujú len časť veľmi komplexnej bunkovej populácie v karcinómoch prsnej žľazy, a že v stróme sú prítomné viaceré bunkové línie fibroblastov, endotelií, zápalových elementov a tzv. tumor- asociovaných makrofágov (TAM). A práve TAM sa môžu uplatňovať pri cytotoxických pochodoch proti nádorovým bunkám, no na druhej strane aj podporovať nádorový rast sekréciou mitogénov (napr. epidermálneho rastového faktoru), a tak nepriamo stimulovať angiogénu a proces metastazovania (21). V in vitro štúdiách sa potvrdilo, že TAM z ľudského karcinómu prsnej žľazy sú schopné za určitých podmienok (napr. kontakt s potkanými UMR 106 osteoblastoidnými bunkami inkubovanými s 1,25- dihydroxyvitamínom D3 a ľudským „macrophage colony

stimulatig factor“ – M-CSF) diferenciácie do zre-
lých funkčných osteoklastov, aj s aktivitou kyslej
fosfatázy rezistentnej na tartrát a vitronektíno-
vých receptorov. Tento proces diferenciácie je
pravdepodobne dôležitým aj v mechanizme osteo-
lýzy v metastatických kostných ložiskách (33).
Tvorba osteoklastoidných buniek v karcinómoch
je nesporne zložitá; zúčastňujú sa na nej viaceré
faktory, ako sú cytokíny a hormóny, pričom dôle-
žitú úlohu zohráva určite aj mikroprostredie (34).
Aj keď mechanizmy vzniku osteoklastoidných bu-
niiek nie sú zatiaľ detailne známe, možno predpo-
kladať určitú analógiu tvorby týchto buniek s me-
chanizmami uplatňujúcimi sa pri vzniku osteo-
klastov. Osteoklastoidné bunky sú podobne ako
osteoklasty hematopoetického pôvodu a sú odvo-
dené z progenitorov monocytovo-makrofagického
radu. V kosti je známe, že cestou indukcie buniek
monocytovo-makrofagického radu rôznymi fak-
tormi, napríklad „receptor activator of nuclear
factor kappaB“ (RANK) a jeho ligandu (RANKL),
spolu s M-CSF, dochádza k formovaniu nezrelých
osteoklastov (26, 34). Osteoklastoidné obrovské
bunky v MKOKB pravdepodobne predstavujú
špeciálny typ polykaryonu nachádzajúceho sa
v spektre medzi osteoklastami a zápalovými ob-
rovskými bunkami (9).

Výskyt osteoklastoidných buniek je aj v ma-
márných karcinómoch s kostnou a chrupavčitou
alebo vretenobunkovou metapláziou (50). Tieto
karcinómy sú však odlišné od MKOKB, pretože
vykazujú známky metaplastických neepitelových
diferenciácií a obvykle v nich nedominuje adeno-
karcinomatózna zložka a charakteristické stro-
málne hemorágie. Reaktívny charakter osteo-
klastoidných buniek v metaplastických karcinó-
moch prsníka potvrdili Lee a spol., tým, že v tých-
to bunkách nedokázali expresiu p53, ktorá bola
prítomná v intraduktálnej aj v sarkomatoidnej
nádorovej populácii. Táto skutočnosť svedčí
o tom, že nie sú súčasťou nádorovej populácie, ale
tvoria časť reaktívneho pozadia (20). Nález be-
nígnych osteoklastoidných buniek v MKOKB, ako
aj v metaplastických karcinómoch prsnej žlázy
však poukazuje na možné súvislosti medzi tými-
to léziami (37).

Z ostatných lézií prsníka obsahujúcich osteo-
klastoidné bunky pripadajú do úvahy obrovsko-
bunkový nádor prsníka (8), resp. steny hrudnej
(41), v ktorých však nie je prítomná epitelová zlož-
ka. Ďalšou možnosťou sú myoepitelové nádory,
v ktorých môže byť sporadicky zachytená aj účasť
osteoklastoidných buniek (24, 44), avšak pre ne je
charakteristická adenomyoepitelová zložka spolu
s imunohistochemicky dokázanou myoepitelovou
diferenciáciou. Ostatné lézie, ako sú obrovskobun-
ková reakcia po tenkoihlovej aspiračnej cytológii
(25), myeloidná metaplázia s výskytom megaka-
ryocytov (4) a pleomorfný karcinóm (46), obsahujú
obrovské viacjadrové bunky, ktoré však nemajú

charakter osteoklastoidných buniek a v prípadoch
pleomorfného karcinómu sú obrovské bunky pria-
mo súčasťou nádorovej bunkovej populácie.

Spolahlivú predikciu biologického správania
nie je možné vzhľadom na zriedkavosť výskytu
tohto typu karcinómu zhodnotiť. Spočiatku sa
predpokladalo, že prognóza MKOKB nie je pria-
znivá (1), avšak z prehľadu literatúry je zrejmé, že
až 86% pacientov s týmto typom karcinómu pre-
živa 5 rokov od stanovenia diagnózy (9) a naviac
tieto nádory bývajú častejšie spojené s negatív-
nym stavom LU (18, 37, 38). Napriek tomu, že
najlepším prediktorom prognózy je štádium och-
orenia, práve jeden z našich prípadov je zaujímavý
z hľadiska celkového prežívania pacientky pri po-
kročilom náleze, čo by mohlo podporovať úvahy
o možnej lepšej prognóze tohto vzácneho typu
karcinómu.

Záverom možno konštatovať, že MKOKB je
síce zriedkavou, ale jasne definovanou nádorovou
jednotkou v prsnej žláze, v ktorej prítomnosť ob-
rovských osteoklastoidných buniek tvorí reaktív-
ne pozadie, a ktorá môže byť spojená s priazni-
vejším priebehom ochorenia. Samozrejme, na po-
tvrdenie týchto úvah by bolo potrebné komplex-
nejšie zhodnotenie väčšieho počtu prípadov so
štúdiom aj biochemických mechanizmov a ich
vplyvov na nádorovú populáciu.

Literatúra

1. **Agnantis, N.T., Rosen, P.P.:** Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. A study of eight cases with follow-up data. *Am. J. Clin. Pathol.*, 72, 1979, s. 383–389. – 2. **Alpers, C.E., Beckstead, J.H.:** Malignant neuroendocrine tumor of the jejunum with osteoclast-like giant cells. Enzyme histochemistry distinguishes tumor cells from giant cells. *Am. J. Surg. Pathol.*, 9, 1985, s. 57–64. – 3. **Athanasou, N.A., Wells, C.A., Quinn, J., et al.:** The origin and nature of stromal osteoclast-like multinucleated giant cells in breast carcinoma: implications for tumour osteolysis and macrophage biology. *Br. J. Cancer*, 59, 1989, s. 491–498. – 4. **Brooks, J.J., Krugman, D.T., Damjanov, I.:** Myeloid metaplasia presenting as a breast mass. *Am. J. Surg. Pathol.*, 4, 1980, s. 281–285. – 5. **Cai, G., Simsir, A., Cangiarella, J.:** Invasive mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells diagnosed by fine-needle aspiration biopsy: Review of the cytologic literature and distinction from other mammary lesions containing giant cells. *Diagn. Cytopathol.*, 30, 2004, s. 396–400. – 6. **El-Nagarr, A.K., Gaber, K., Ordonez, N.G.:** Renal cell carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Virchows Arch.* *Pathol. Anat. Histopathol.*, 422, 1993, s. 427–431. – 7. **Fletcher, C.D.M., Unni, K.K., Mertens, F. (Eds.):** World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002, s. 427. – 8. **Fukunaga, M.:** Giant cell tumor of the breast. *Virchows Archiv*, 441, 2002, s. 93–95. – 9. **Gjerdrum, L.M., Laaurudsen, M.C., Sorensen, F.B.:** Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells: morphological and ultrastructural studies of a case with review of the literature. *Breast*, 10, 2001, s. 231–236. – 10. **Grosso, L.E., Gonzales, J.G.:** Stromal osteoclast-like giant cells in adenocarcinoma of the gallbladder. *Hum. Pathol.*, 23, 1992, s. 703–706. – 11. **Hoang,**

- M.P., Rogers, B.B., Albores-Saavedra, J.:** Giant cell tumor of the skin: a morphologic and immunohistochemical study of five cases. *Ann. Diagn. Pathol.*, 6, 2002, s. 288-293. – 12.
- Holland, R., Van Haelst, V.J.G.M.:** Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. Additional observations on six cases. *Cancer*, 53, 1984, s. 1963-1973. – 13.
- Holst, V.A., Elenitsas, R.:** Primary giant cell tumor of soft tissue. *J. Cutan. Pathol.*, 28, 2001, s. 492-495. – 14.
- Hood, D.L., Bauer, T.W., Leibel, S.A., McMahon, J.T.:** Hepatic giant cell carcinoma: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Am. J. Clin. Pathol.*, 93, 1990, s. 111-116. – 15.
- Iacocca, M.V., Maia, D.M.:** Bilateral infiltrating lobular carcinoma of the breast with osteoclast-like giant cells. *Breast J.*, 7, 2001, s. 60-65. – 16.
- Ichijima, K., Kobashi, Y., Ueda, Y., Matsuo, S.:** Breast cancer with reactive multinucleated giant cells: report of three cases. *Acta Pathol. Jpn.*, 36, 1986, s. 449-457. – 17.
- Itoh, Y., Taniguti, Y., Arai, K.:** A case of giant cell tumor of the parotid gland. *Ann. Plast. Surg.*, 28, 1992, s. 183-186. – 18.
- Kishimoto, R., Watanabe, Y., Shimizu, M.:** Invasive Ductal Carcinoma with Osteoclast-like Giants Cells. *Radiographics*, 22, 2002, s. 691-695. – 19.
- Kobayashi, S., Yamadori, I., Ohmori, M., et al.:** Anaplastic carcinoma of the thyroid with osteoclast-like giant cells: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Acta Pathol. Jpn.*, 37, 1987, s. 807-815. – 20.
- Lee, J.S., Kim, Y.B., Min, K.W.:** Metaplastic mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells: identical point mutation of p53 gene only identified in both the intraductal and sarcomatous components. *Virchows Arch.*, 444, 2004, s. 194-197. – 21.
- Leek, R.D., Harris, A.L.:** Tumor-associated macrophages in breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. and Neoplasia*, 7, 2002, s. 177-189. – 22.
- Leung, K.M., Wong, S., Chow, T.Ch., Lee, K.Ch.:** A malignant gastrointestinal stromal tumor with osteoclast-like giant cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 126, 2001, s. 972-974. – 23.
- Love, G.L., Daroca, P.J.:** Bronchogenic sarcomatoid squamous cell carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Hum. Pathol.*, 14, 1983, s. 1004-1006. – 24.
- Lucas, J.G., Sharma, H.M., O'Toole, R.V.:** Unusual giant cell tumor arising in a male breast. *Hum. Pathol.*, 12, 1981, s. 840-844. – 25.
- Marucci, G., Bondi, A., Lorenzini, P., Eusebi, V.:** Giant-cell reaction in the breast after fine-needle aspiration. *Pathologica*, 93, 2001, s. 15-19. – 26.
- Miyamoto, T., Suda, T.:** Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J. Med.*, 52, 2003, s. 1-7. – 27.
- Molberg, K.H., Heffess, C., Delgado, R., Albores-Saavedra, J.:** Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like cells of the pancreas and periampullary region. *Cancer*, 82, 1998, s. 1279-1287. – 28.
- Nielsen, B.B., Kiaer, H.W.:** Carcinoma of the breast with stromal multinucleated giant cells. *Histopathology*, 9, 1985, s. 183-193. – 29.
- O'Connell, J.X., Wehrli, B.M., Nielsen, G.P., Rosenbrg, A.E.:** Giant cell tumors of soft tissue: a clinicopathologic study of 18 benign and malignant tumors. *Am. J. Surg. Pathol.*, 24, 2000, s. 386-395. – 30.
- Orosz, Z., Toth, E., Viski, A.:** Osteoclastoma-like giant cell tumor of the lung. *Pathol. Oncol. Res.*, 2, 1996, s. 84-88. – 31.
- Peison, B., Benish, B., Chung-Loy, H.:** Pure squamous cell carcinoma of the breast. *A. J. Med.*, 88, 1991, s. 273-275. – 32.
- Phillipson, J., Ostrzega, N.:** Fine needle aspiration of invasive cribriform carcinoma with benign osteoclast-like giant cells of histiocytic origin. A case report. *Acta Cytol.*, 38, 1994, s. 479-482. – 33.
- Quinn, J.M.W., McGee, J.O.D., Athanasou, N.A.:** Human tumour-associated macrophages differentiate into osteoclastic bone-resorbing cells. *J. Pathol.*, 184, 1998, s. 31-36. – 34.
- Roodman, D.:** Biology of osteoclast activation in cancer. *J. Clin. Oncol.*, 19, 2001, s. 3562-3571. – 35.
- Rodriguez-Peralto, J.L., Lopez-Borea, F., Fernandez-Delgado, J.:** Primary giant cell tumor of soft tissues similar to bone giant cell tumor: a case report and literature review. *Pathol. Int.*, 51, 2001, s. 60-63. – 36.
- Rosen, P.P., Oberman, H.A.:** Carcinoma with osteoclast-like giant cells. In Rosen, P.P., Oberman, H.A. *Tumors of the mammary gland*, 3rd Series, Fasc. 7., A.F.I.P., Washington, 1993, s. 207-208. – 37.
- Rosen, P.P.:** Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. In Rosen's *Breast Pathology*, Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, New York, 1997, s. 449-456. – 38.
- Saimura, M., Fukutomi, T., Tsuda, H., et al.:** Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells: a case report and review of the Japanese literature. *Breast Cancer*, 6, 1999, s. 121-126. – 39.
- Scott, R., Jersky, J., Hariparsad, G.:** Case report: malignant giant cell tumor of the pancreas presenting as a large pancreatic cyst. *Br. J. Radiol.*, 66, 1993, s. 1055-1057. – 40.
- Shiozawa, M., Imada, T., Ishiwa, N., et al.:** Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas. *Int. J. Clin. Oncol.*, 7, 2002, s. 376-380. – 41.
- Shousha, S., Sinnett, H.D.:** Chest wall tumours presenting as breast lumps. *Breast J.*, 10, 2004, s. 150-153. – 42.
- Sieinski, W.:** Malignant giant cell tumor associated with leiomyosarcoma of the uterus. *Cancer*, 65, 1990, s. 1838-1842. – 43.
- Silverberg, S.G., DeGiorgi, L.S.:** Osteoclastoma-like giant cell tumor of the thyroid. Report of a case with prolonged survival following partial excision and radiotherapy. *Cancer*, 31, 1973, s. 621-625. – 44.
- Simpson, R.H.W., Cope, N., Skálová, A., Michal, M.:** Malignant adenomyoepithelioma of the breast with mixed osteogenic, spindle cell, and carcinomatous differentiation. *Am. J. Surg. Pathol.*, 22, 1998, s. 631-636. – 45.
- Stewart, C.J., Mutch, A.F.:** Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Cytopathology*, 2, 1991, s. 215-219. – 46.
- Tavassoli, F.A., DeVilee, P. (Eds.):** World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumour of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003, s. 432. – 47.
- Tavassoli, F.A., Norris, H.J.:** Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 110, 1986, s. 636-639. – 48.
- Viacava, P., Naccarato, A.G., Nardini, V., Bevilacqua, G.:** Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells: immunohistochemical and ultrastructural study of a case and review of the literature. *Tumori*, 81, 1995, s. 135-141. – 49.
- Vicandi, B., Jiménez-Heffernan, J.A., López-Ferrer, P., et al.:** Fine needle aspiration cytology of mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Cytopathology*, 15, 2004, s. 321-325. – 50.
- Wargotz, E.S., Norris, H.J.:** Metaplastic carcinomas of the breast: V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. *Hum. Pathol.*, 21, 1990, s. 1142-1150. – 51.
- Wieneke, J.A., Gannon, F.H., Heffner, D.K., Thompson, L.D.:** Giant cell tumor of the larynx: a clinicopathologic series of eight cases and a review of the literature. *Mod. Pathol.*, 14, 2001, s. 1209-1215.

MUDr. Karol Kajo, Ph.D.
 ÚPA JLF a MFN
 Kollárova 2
 036 59 Martin
 Slovenská Republika
 (00421 43 4203874
 Fax 00421434224735
 e-mail: karol.kajo@post.sk