

CARCINOMA PANCREÁTICO DE CÉLULAS GIGANTES DE TIPO OSTEOCLÁSTICO

Ana PIMENTEL, Sara LEITÃO, Nuno DIAS, Maria Augusta CIPRIANO, Júlio LEITE,
Rui Marques SANTOS, J.M. NASCIMENTO COSTA

RESUMO

Originalmente descrito há 40 anos (Rosai), o carcinoma indiferenciado de células gigantes tipo osteoclástico (CICGO) é uma variante do adenocarcinoma dos ductos e corresponde a menos de 1% dos tumores do pâncreas exócrino. A sua extrema raridade, com conseqüente existência de poucos relatos e experiência clínica, suscita algumas dúvidas quanto à sua histogénese, tipos de abordagem e atitude terapêutica. De realçar que na revisão da literatura não encontramos nenhum caso descrito em Portugal.

Apresenta-se o caso de uma doente de 61 anos, admitida no Serviço de Medicina III dos HUC com uma massa volumosa intra-abdominal, no hipocôndrio esquerdo, e anemia microcítica, tendo sido identificada neoplasia pancreática no decorrer do estudo em internamento. Foi submetida a ressecção cirúrgica, tendo o estudo anátomo-patológico do tumor identificado CICGO. Discutem-se as particularidades do caso, as opções terapêuticas utilizadas e a sua evolução; inclui-se uma revisão da literatura.

SUMMARY

INDIFFERENTIATED OSTEOCLASTIC-TYPE GIANT CELL CARCINOMA

Initially described 40 years ago (Rosai), the undifferentiated osteoclastic-type giant cell carcinoma (IOGCC) is a variant of ductal adenocarcinoma and accounts for less than 1% of exocrine pancreatic tumors. Its extreme rarity, with consequent existence of few reports and clinical experience, leads to the arousal of doubts with regard to its histogenesis, types of approach and therapeutical attitudes. It is important to note that in Portugal no similar case is registered in medical literature.

A 61 year old patient admitted to the Internal Medicine Ward 3 at Coimbra University Hospital presents with a volumous intra-abdominal mass in the left hypochondrium and microcytic anemia. During the investigation, a pancreatic neoplasm was identified, and the patient was submitted to surgical resection, the anatomic-pathological study of the tumor having revealed IOGCC. The particularities of the case, current available therapeutical options and its evolution are discussed, as well as a revision of the existing literature.

A.P., S.L., N.D., M.A.C., J.L.,
R.M.S., J.M.N.C.: Serviços de
Medicina III, Cirurgia III e
Anatomia Patológica dos Hos-
pitais da Universidade de
Coimbra. Coimbra

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

Os carcinomas indiferenciados do pâncreas são extremamente raros e habitualmente divididos em dois subtipos correspondentes ao de células gigantes de tipo osteoclástico (CICGO) e ao de tipo pleomórfico, estando o primeiro associado geralmente a um melhor prognóstico¹.

O CICGO apresenta-se, geralmente, sob a forma de neoplasia quística de grandes dimensões, sendo a abordagem terapêutica preferencial a sua ressecção, acompanhada ou não de terapêutica adjuvante.

Esta neoplasia maligna caracteriza-se pela existência de células gigantes de tipo osteoclástico, semelhantes às encontradas nos tumores de células gigantes do osso, e células mononucleadas com atipia cito-nuclear e morfologia variável. A sua localização mais frequente é o pâncreas², embora também tenham sido descritos casos de CICGO noutras localizações do aparelho digestivo (fígado, estômago, vesícula biliar), trato urinário (principalmente rim), aparelho reprodutor feminino (útero, ovário), mama, pele, parótida, tiróide e mesmo pulmão²⁻⁹.

CASO CLÍNICO

M.C.M.P., 61 anos, raça branca, casada, natural e residente em Mira, empregada doméstica, internada a 13 de Agosto de 2005 para estudo de anemia microcítica e hipocrômica e massa volumosa no hipocôndrio esquerdo.

Cerca de dois meses antes, havia iniciado queixas de astenia intensa e enfartamento pós-prandial, tendo notado também perda ponderal (inferior a 10% do peso corporal).

Tinha história de episódios de dor no hipocôndrio esquerdo, tipo moínha, intermitente, sem irradiação, com alívio com paracetamol, com um ano de evolução. Foi referenciada ao Serviço de Urgência por Hb 7.7 g/dL, Htc 24.5 %, VGM 75 fL. Era portadora de relatórios de ecografia abdominal e colonoscopia, realizadas um ano antes, sem alterações patológicas.

Tinha antecedentes pessoais de asma brônquica, medicada com fluticasona, e hipotireoidismo, diagnosticado aos 47 anos, em tratamento com levotiroxina; menopausa espontânea aos 45 anos, tendo feito terapêutica hormonal de substituição durante 15 anos. Negava hábitos tabágicos ou etílicos.

Ao exame objectivo apresentava pele e mucosas descoradas; estava eupneica, apirética, hemodinamicamente estável, IMC 24Kg/m²; no exame abdominal apresentava uma massa volumosa, cerca de 15 cm abaixo do rebordo costal, que ocupava o hipocôndrio esquerdo e parte do epigastro, indolor, de superfície dura e lisa e bordos regu-

lares. Não se observaram alterações na auscultação cardíopulmonar, no exame da tiróide e da mama; o exame das cadeias ganglionares periféricas, músculo-esquelético e neurológico eram normais, bem como o exame ginecológico e o toque rectal.

Nos exames complementares destacavam-se: Hb 7,8 g/dL, (VGM 75,5fL, Htc 23,5%), leucócitos 9,9 G/L (fórmula normal), plaquetas 582 G/L. VS 94 mm 1ª h, PCR 13,5 mg/dL. LDH 229 U/L (N < 243); ferritina 1207 ng/ml, ferro 21 µg/dL, TIBC 240 micg/dL, sat. transferrina 9%; marcadores tumorais CA 19.9 - 42 ng/ml (N < 37), CA 125 - 35 U/mL (< 27), NSE - 24 ug/L (< 15); CEA, CA 72.4 e CA 15.3 normais. Estudo da coagulação, bioquímica hepática, proteinograma, função renal, ionograma, ficha lipídica, hormonas tiroideias e sumária da urina normais. A ecografia abdominal mostrou uma massa sólida heterogénea com cerca de 19 cm de maior eixo, adjacente à cauda e corpo do pâncreas, confirmada e mais bem caracterizada pelo TAC abdominal: volumosa formação tumoral com 14 x 14 x 11 cm na dependência do corpo/cauda do pâncreas, arredondada, irregular, predominantemente quística, com múltiplos septos no seu interior, condicionando desvio do estômago para diante, sem planos de clivagem definidos com este órgão ou com os vasos mesentéricos; infiltração da fascia renal anterior (figura 1).



Fig. 1 – TAC abdominal mostrando volumosa formação tumoral (seta) com 14x14x11cm na dependência do corpo/cauda do pâncreas, que condicionava desvio anterior do estômago

Realizou, então, biopsia ecoguiada desta lesão que sugeriu o diagnóstico de neoplasia mesenquimatosa maligna, retroperitoneal, de tipo fibrohistiocitário pleomórfica e com células gigantes.

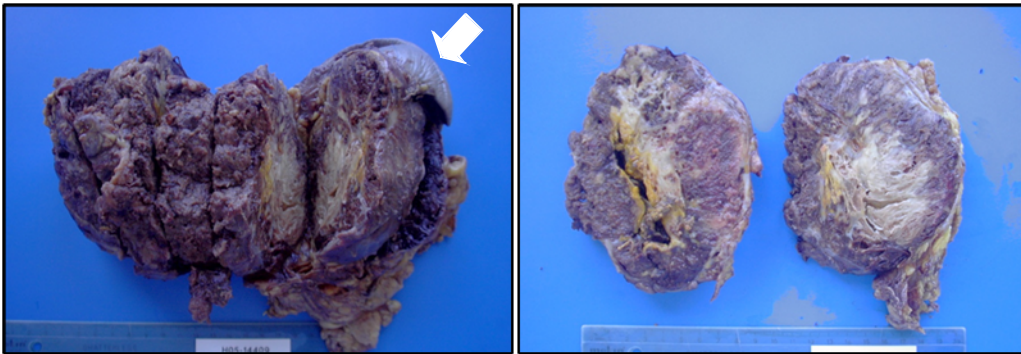


Fig. 2 – Pancreatectomia corpo-caudal e esplenectomia, com pâncreas correspondendo a massa tumoral com 1300g e 18x10x8cm; em secção, parcialmente sólida e constituída por tecido heterogéneo, com áreas de necrose e pequenas cavidades. Seta – baço

Ao longo do internamento, verificou-se agravamento das queixas álgicas, que se tornaram mais frequentes e intensas, embora com boa resposta ao paracetamol, sendo perceptível um aumento das dimensões da massa, que passou a ocupar todo o hipocôndrio esquerdo, parte do epigastro e flanco esquerdo; concomitantemente houve agravamento da anemia, acarretando necessidade transfusional.

Foi submetida a laparotomia exploradora (03/09/2005) que colocou em evidência uma volumosa neoplasia pancreática (cerca de 25 cm), corpo-caudal do tipo quística, com hemorragia intraquística e fistulização para a face posterior do estômago, com grande área abcedada (aspiração de cerca de 300 cc); aderência da massa ao mesocólon do transversa com ruptura quística e hemorragia, bem como

teve boa evolução clínica, com alta ao 10º dia, medicada com anti-agregante plaquetar (por trombocitose pós-esplenectomia).

O estudo macroscópico da peça de exérese cirúrgica mostrou pâncreas transformado numa volumosa formação tumoral com 1300 g e 18x10x8 cm que, em secção, era parcialmente sólida e constituída por tecido heterogéneo, de aspecto esponjoso, avermelhado ou esbranquiçado, com áreas de necrose e cavidades sem conteúdo atingindo 1,2 cm de maiores eixos (figura 2).

Histologicamente correspondia a uma neoplasia indiferenciada, de crescimento expansivo, constituída por células tumorais ovóides ou alongadas, com pleomorfismo moderado e grande actividade mitótica, associadas a um componente exuberante de células gigantes multinucleadas tipo osteoclástico, e as células inflamatórias (figura 3).

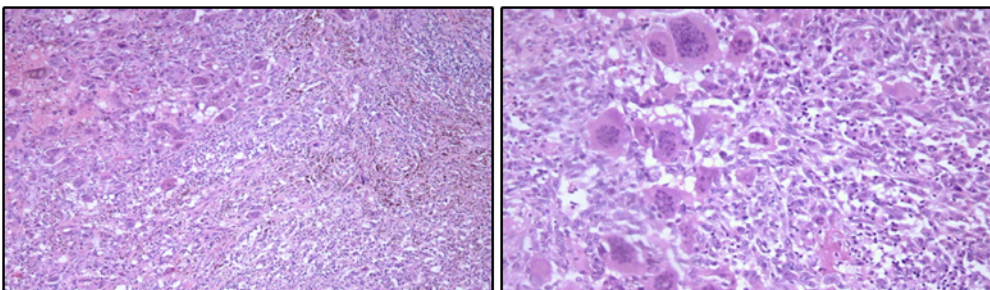


Fig. 3 – Histologia (x100 e x200) – componente exuberante de células inflamatórias e de células gigantes multinucleadas tipo osteoclástico

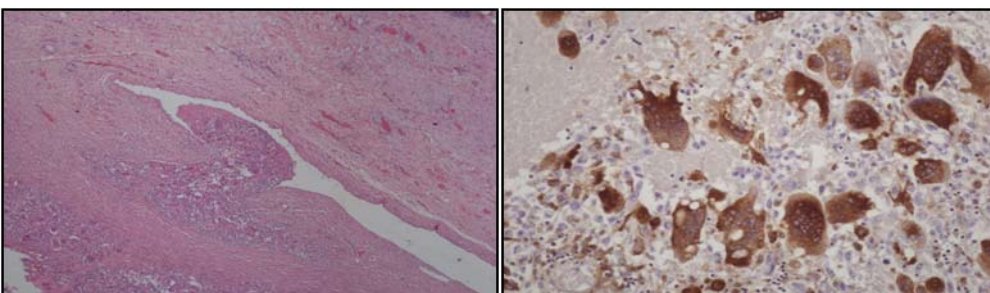


Fig. 4 – Histologia (x40 e x200) – imagens mostrando embolização tumoral e positividade das células gigantes tipo osteoclástico para o CD68

ao tronco celíaco e coronária estomáquica; envolvimento aparente da mesentérica superior. Foram realizadas esplenopancreatectomia corporocaudal paliativa (R2) e gastrectomia atípica (face posterior). Não apresentou complicações pós-cirúrgicas e

Foram ainda visualizados alguns focos, muito dispersos, de componentes glandulares. Apresentava necrose, invasão neural e embolização tumoral em pequenas vénulas e numa veia de grande calibre (figura 4). Dois dos dezasseis gânglios peripancreáticos mostravam infiltração tumoral por contiguidade.

No estudo imunohistoquímico verificou-se que as células ovóides/fusiformes tinham positividade citoplas-

mática intensa e difusa para a vimentina, positividade nuclear para o p53 e apenas focalmente para as queratinas MNF116, AE1/AE3, CAM 5.2, CK 7 e CK 19; as células gigantes multinucleadas co-expressavam vimentina e CD68 (figura 4). O diagnóstico foi de carcinoma indiferenciado com células gigantes multinucleadas de tipo osteoclástico do corpo e cauda do pâncreas.

Dada a presença de marcação epitelial, ainda que focal, no componente neoplásico, optou-se por iniciar quimioterapia paliativa, sendo programados sete ciclos com gencitabina+cisplatina e dois ciclos com gencitabina.

Manteve-se assintomática até cerca de dois meses após a cirurgia, altura em foi diagnosticada diabetes inaugural (glicemia 418 mg/dL), tendo sido internada para estabilização metabólica e início de insulinoaterapia.

Dois meses depois (Janeiro 2006), ainda sob quimioterapia, reiniciou queixas de dor, tendo notado também aumento do volume da massa. A TAC realizada um mês antes mostrava já crescimento da neoplasia, que se estendia desde a região epigástrica ao flanco esquerdo, com cerca de 29 cm de eixo sagital.

Seis meses após o diagnóstico (Março 2006), foi admitida no Serviço de Urgência por quadro de oclusão intestinal, com perfuração da sigmóideia e peritonite generalizada. Na laparotomia exploradora confirmou-se recidiva irressecável da neoplasia, com invasão circunferencial estenosante do cólon descendente e sigmóide, condicionando obstrução intestinal mecânica. Foi realizada aderenciólise, transversostomia lateral, lavagem peritoneal e drenagem, bem como biópsia da lesão. Nesta, confirmou-se recidiva do tumor, maioritariamente necrosado, com menos de 1% de tecido viável. A doente veio a falecer no pós-operatório imediato na sequência do quadro de sépsis com disfunção multiorgânica.

DISCUSSÃO

O CICGO do pâncreas é um tumor raro, existindo poucos casos descritos na literatura. Originalmente descrito em 1968¹⁰, corresponde a menos de 1% dos tumores do pâncreas exócrino^{9,11}.

Parece haver uma maior incidência destas neoplasias na 6ª e 7ª décadas de vida (tal como no presente caso), sem evidente attingimento preferencial de género^{2,9,11-14}. As principais manifestações clínicas, em muito semelhantes às do adenocarcinoma pancreático, podem incluir um início gradual de sintomas inespecíficos como anorexia, astenia, perda ponderal ou náuseas. Outros sintomas são a dor abdominal, percepção de uma massa palpável, icterícia ou, como no caso da nossa doente, enfartamento pre-

coce por compressão extrínseca e infiltração gástrica por contiguidade^{1,11,12,15-18}. Também no presente caso, o início insidioso, com sintomatologia inespecífica e atribuível a outras causas, não terá sido alheio ao atraso no diagnóstico – de notar que havia iniciado queixas algicas cerca de um ano antes, interpretadas como aerocolia dada a ausência de alterações nos estudos ecográfico e do tubo digestivo realizados. Contudo, é conhecido o facto de que a ecografia não permite na maioria das vezes uma visualização precisa do pâncreas o que, aliado ao crescimento rápido do tumor, poderá explicar que este só tenha sido identificado quando já tinha dimensões consideráveis.

Estes tumores apresentam-se geralmente como grandes massas quísticas^{2,9,13,16,19-21}, com propensão para hemorragia e necrose, e, segundo algumas séries, envolvimento preferencial da cabeça e corpo do pâncreas^{1,2,11-13,16,18,19,21-23}, sendo a invasão por contiguidade mais provável do que a metastização (que é geralmente ganglionar e/ou intra-abdominal)^{1,2,11-13,16,18,22}. Nalguns relatos, cerca de 50% dos doentes apresentam metastização ganglionar ou intra-abdominal, na altura do diagnóstico^{2,12}.

Verifica-se que, dada a sua raridade e aparente ausência de particularidades clínicas e radiológicas patognomónicas, o diagnóstico é feito, na maioria das vezes, no estudo anátomo-patológico da peça operatória (embora estejam descritos casos com diagnóstico por punção aspirativa por agulha fina através de ecoendoscopia^{1,14,17,24} ou, como no presente caso, por biópsia transcutânea ecoguiada). Como tal, o diagnóstico diferencial deverá considerar, não só lesões quísticas (cistadenocarcinomas, tumores quísticos serosos e mucinosos, pseudoquistos pancreáticos) mas, também, carcinomas pancreáticos ductais ou tumores neuroendócrinos. A ausência de particularidades, bem como a possibilidade de metastização e coexistência com outros tipos histológicos, leva a que o seu estudo deva seguir os mesmos passos que qualquer outra lesão pancreática suspeita. Assim, deverão ser realizados exames imagiológicos – que permitam avaliar as suas dimensões, características morfológicas, presença de invasão local (TAC) e metastização à distância (PET) – e estudo histológico do material de biópsia e/ou estudo anátomo-patológico da peça operatória.

Histologicamente, o CICGO caracteriza-se por duas populações celulares^{2,16,21,24}: uma população neoplásica de células indiferenciadas, mononucleares, na maioria dos relatos com coloração focal para marcadores epiteliais (EMA e queratinas) – como no presente caso – podendo a expressão de queratina estar reduzida a alguns componentes glandulares, quando presentes; a segunda população é constituída por células gigantes multinucleadas

de tipo osteoclástico, diplóides, sem pleomorfismo nuclear ou anaplasia, com capacidade fagocítica (podendo conter células neoplásicas fagocitadas), de origem aparentemente mesenquimatosa e fenótipo osteocítico (positividade para o CD68, lisozima, vimentina e α 1-antitripsina)^{1,11,12,17-19,22,25,26}. Os vários casos descritos apresentam algumas discrepâncias no que diz respeito à caracterização imunohistoquímica das populações celulares constituintes, suscitando controvérsia quanto à sua origem histológica^{11-13,15,16,21,26,27}. Estudos realizados para detecção de mutações do K-ras, presentes em cerca de 80 a 90% dos carcinomas ductais pancreáticos e indicando origem epitelial, têm também apresentado resultados variáveis, mas apontando para origem epitelial das células mononucleares^{11,22,26,28-32}. Nalguns relatos, as células osteoclásticas apresentam características imunohistoquímicas de células epiteliais o que poderá ser explicado pela fagocitose de células tumorais^{2,9,23}. Para além da sua raridade e diferenças no tipo de técnicas de coloração utilizadas, coloca-se como hipótese para as diferenças encontradas a expressão de fenótipos variáveis de acordo com o grau de diferenciação e progressão do tumor. Assim, mais do que uma indicação de origens celulares diferentes, seriam o resultado de diferentes graus de diferenciação de uma mesma célula precursora em linhas divergentes^{13,19}. Mais recentemente, foi sugerido que apenas as células mononucleadas seriam neoplásicas e que as células gigantes osteoclásticas seriam derivadas da fusão de histiócitos mononucleares/macrófagos da medula óssea atraídos por factores quimiotáticos produzidos pelo tumor^{1,2,9,16,22,27}.

A atitude terapêutica é influenciada pela raridade deste tipo de tumores, com séries com pequeno número de casos (quase sempre *case reports*), a maioria não incluindo nos relatos as modalidades terapêuticas instituídas. O tratamento de escolha parece ser a ressecção cirúrgica, havendo autores que preconizam apenas manutenção de vigilância quando esta é realizada em bloco e há ausência de metastização^{11,16}. Contudo, a maioria dos doentes apresenta-se com doença avançada, sem possibilidade de ressecção completa^{22,23}. A expressão para marcadores epiteliais, não necessariamente presente nestes carcinomas, coloca em consideração a terapêutica adjuvante com gencitabina^{12,16}. A sua ausência parece excluir o benefício de qualquer tipo de quimio ou radioterapia¹⁹, enfatizando a necessidade de uma abordagem cirúrgica agressiva. A extrapolação por comparação com a radiosensibilidade dos tumores ósseos de células gigantes, tem apontado possíveis benefícios da radioterapia adjuvante¹². No caso apresentado, dada a impossibilidade de ressecção total da mas-

sa neoplásica, e presença de componente epitelial, optou-se por quimioterapia com gencitabina e cisplatina.

Embora alguns autores descrevam esta entidade neoplásica como potencialmente menos agressiva que o adenocarcinoma pancreático ou outros carcinomas indiferenciados^{11,13,14,19,32}, muitos não descrevem todo o enquadramento terapêutico (radioterapia/quimioterapia adjuvante/ressecção cirúrgica) e apresentam poucos dados ou tempos relativamente curtos de seguimento. Para além disso, estão descritos casos em associação com focos de adenocarcinoma ductal convencional (ADC), tumores mucinosos quísticos e tumores de células gigantes tipo pleomórfico (TCGP)^{3,11-13,17,20,27,32} o que, naturalmente, poderá ter influência, não só na decisão terapêutica mas também no prognóstico. Em geral, admite-se que as chamadas formas *puras* tenham um melhor prognóstico do que as com focos de ADC ou TCGP^(13,19). Dado que estes são por vezes escassos e/ou muito dispersos, a sua identificação poderá tornar-se tecnicamente complicada, sendo possível que haja casos em que, devido às grandes dimensões das peças, não tenham sido identificados. Será de esperar que a presença de neoplasia ressecável e a ausência de características adversas como metástases ganglionares estejam também associadas a um melhor prognóstico. No global, os tempos de sobrevivência publicados são muito variáveis, entre quatro meses a 10 anos, sendo que a maior parte dos doentes sobrevive menos de um ano^{9,16}.

CONCLUSÃO

No caso apresentado havia um mau prognóstico *ab initio* uma vez que a TAC apresentava já suspeita de invasão de estruturas, confirmada na cirurgia. Foi submetida a ressecção paliativa, aliada a quimioterapia, procurando um prolongamento da sobrevivência da doente.

Contudo, a análise *a posteriori* dos resultados obtidos vem colocar em causa a estratégia utilizada. De facto, não só foi introduzida morbilidade em relação com a cirurgia como não houve benefício evidente em termos de sobrevivência. Tal poderá excluir a sua execução em casos semelhantes e evidencia a opção pela terapêutica paliativa como a mais adequada. Serão necessários mais estudos para melhor suporte das decisões relacionadas com esta patologia.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. LAYFIELD L, BENTZ J: Giant-Cell Containing Neoplasms of the Pancreas: An Aspiration Cytology Study. *Diagn Cytopathol* 2008;36(4):238-244
2. BAUDITZ J, RUDOLPH B, WERMKE W: Osteoclast-like Giant Cell Tumors of the Pancreas and Liver. *World J Gastroenterol* 2006;12(48):7878-83
3. STRACCA-PANSA V, MENEGON A, DONISI PM et al: Gastric carcinoma with osteoclast-like giant cells. Report of four cases. *Am J Clin Pathol* 1995;103(4):453-9
4. AKATSU T, KAMEYAMA K, KAWACHI S et al: Gallbladder carcinoma with osteoclast-like giant cells; *J Gastroenterol* 2006; 41(1):83-7
5. BAYDAR D, AMIN MB, EPSTEIN JI: Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract; *Mod Pathol* 2006; 19(2):161-171
6. SKUBITZ KM, MANIVEL JC: Giant cell tumor of the uterus: case report and response to chemotherapy; *BMC Cancer* 2007; 14;7:46
7. CAI N, KOIZUMI J, VAZQUEZ M: Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells: a study of four cases and a review of literature. *Diagn Cytopathol* 2005;33(4):246-251
8. ESMAILI JH, HAFEZ GR, WARNER TF: Anaplastic carcinoma of the thyroid with osteoclast-like giant cells. *Cancer* 1983; 1;52(11):2122-8
9. MOLBERG KH, HEFFESS C, DELGADO R, ALBORES-SAAVEDRA J: Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas and periampullary region; *Cancer* 1998; 82(7):1279-87
10. ROSAI J: Carcinoma of pancreas simulating giant cell tumor of bone. Electron-microscopic evidence of its acinar cell origin. *Cancer* 1968;22:333-4
11. YOUNG-EUN JOO, TAG HEO, CHANG-HWAN et al: A Case of Osteoclast-like Giant Cell Tumor of the Pancreas with Ductal Adenocarcinoma: Histopathological, Immunohistochemical Ultrastructural and Molecular Biological Studies. *J Korean Med Sci* 2005;20:516-520
12. NAI GA, AMICO E, GIMENEZ VR, GUILMAR M: Osteoclast-Like Giant Cell Tumor of the Pancreas Associated with Mucus-Secreting Adenocarcinoma – Case Report and Discussion of the Histogenesis. *Pancreatol* 2005;5:279-284
13. LOYA A, RATNAKAR K, SHASTRY R: Combined Osteoclastic Giant Cell and Pleomorphic Giant Cell Tumor of the Pancreas: A rarity. An Immunohistochemical Analysis and Review of the Literature. *J Pancreas* 2004;5(4):220-4
14. MOORE JC, HILDEN K, BENTZ JS, PEARSON RK, ADLER DG: Osteoclastic and pleomorphic giant cell tumors of the pancreas diagnosed via EUS-guided FNA: unique clinical, endoscopic, and pathologic findings in a series of 5 patients. *Gastrointest Endosc* 2009;69(1):162-6
15. SHIOZAWA M, IMADA T, ISHIWA N et al: Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas. *Int J Clin Oncol* 2002;7(6):376-80
16. LEIGHTON C, SHUM D: Osteoclastic Giant Cell Tumor of the Pancreas – Case Report and Literature Review. *Am J Clin Oncol* 2001(CCT);24(1):77-80
17. GAO L, LI ZS, JIN ZD, MAN XH, ZHANG MH, ZHU MH: Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration. *Chin Med J* 2009;122(13):1598-600
18. MANDUCH M, DEXTER DF, JALINK DW et al: Undifferentiated pancreatic carcinoma with osteoclast-like giant cells: report of a case with osteochondroid differentiation. *Pathol Res Pract* 2009;205(5):353-9
19. MACHADO M, HERMAN P, MONTAGNINI et al: Benign Variant of Osteoclast-Type Giant Cell Tumor of the Pancreas: Importance of the Lack of Epithelial Differentiation. *Pancreas* 2001;22(1):105-7
20. HIRANO H, MORITA K, TACHIBANA S et al: Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells arising in a mucinous cystic neoplasm of the pancreas. *Pathol Int* 2008;58(6):383-9
21. OSAKA H, YASHIRO M, NISHINO H, NAKATA B et al: A case of osteoclast-type giant cell tumor of the pancreas with high-frequency microsatellite instability. *Pancreas* 2004;29(3):239-241
22. SUN AP, OHTSUKI Y, LIANG SB et al: Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas with metastases to gallbladder and lymph nodes. A case report. *Pathol Res Pract* 1998;194(8):587-594
23. VALMARY S, SEULIN P, LAMANT-ROCHAIX L et al: Non-differentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas; *Ann Pathol* 2003;23(3):240-3
24. CHOPRA S, WU ML, IMAGAWA DK, LEE J et al: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas: a report of 2 cases with literature review. *Diagn Cytopathol* 2007;35(9):601-6
25. WATANABE M, MIURA H, INOUE H et al: Mixed osteoclastic/pleomorphic-type giant cell tumor of the pancreas with ductal adenocarcinoma: histochemical and immunohistochemical study with review of the literature. *Pancreas* 1997;15(2):201-8
26. SAKAI Y, KUPELIOGLU A, YANAGISAWA A et al: Origin of Giant Cells in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas; *Hum Pathol* 2000;31(10):1223-9
27. NEWBOULD MJ, BENBOW EW, SENE A et al: Adenocarcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells: a case report with immunocytochemistry. *Pancreas* 1992;7(5):611-5
28. GOCCKE CD, DABBS DJ, BENKO FA, SILVERMAN JF: KRAS oncogene mutations suggest a common histogenetic origin for pleomorphic giant cell tumor of the pancreas, osteoclastoma of the pancreas, and pancreatic duct adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997;28(1):80-3
29. WESTRA WH, STURM P, DRILLENBURG P et al: K-ras oncogene mutations in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas and liver: genetic evidence to support origin from the duct epithelium. *Am J Surg Pathol* 1998;22(10): 1247-54
30. HOORENS A, PRENZEL K, LEMOINE NR, KLÖPPEL G: Undifferentiated carcinoma of the pancreas: analysis of intermediate filament profile and Ki-ras mutations provides evidence of a ductal origin. *J Pathol* 1998;185(1):53-60
31. IMAI Y, MORISHITA S, IKEDA Y et al: Immunohistochemical and molecular analysis of giant cell carcinoma of the pancreas: a report of three cases. *Pancreas* 1999;18(3):308-315
32. ALWAHEEB S, CHETTY R: Adenosquamous carcinoma of the pancreas with an acantholytic pattern together with osteoclast-like and pleomorphic giant cells. *J Clin Pathol* 2005; 58:987-990