

## Un caso de cáncer ovárico de célula pequeña hipercalcémico

I. Díaz de Corcuera Frutos, E. Elez Fernández, P. Barretina Gisnesta, L. Jiménez Colomo, A. Montes Borinaga, J. R. Germá Lluch

### Resumen

El carcinoma ovárico de célula pequeña hipercalcémico es un tumor raro y agresivo con mayor incidencia en mujeres jóvenes.

La hipercalcemia es una de sus características clínicas.

El tratamiento multidisciplinar parece incrementar la supervivencia en un número pequeño de casos.

Presentamos el caso de una mujer diagnosticada de este tipo de tumor, su evolución clínica y el tratamiento que recibió.

**Palabras clave:** Carcinoma de célula pequeña del ovario. Hipercalcemia.

**Oncología, 2007; 30 (2):76-80**

### Summary

The hypercalcemic ovarian small cell carcinoma is a very rare aggressive tumor affecting young women.

Hypercalcemia is among its clinical features.

Prognosis is poor despite aggressive treatment, but combined treatment seems to increase survival in a small subset of patients.

We report a case of a woman diagnosed of hypercalcemic ovary small cell cancer, her clinical evolution and the treatment she received

**Key words:** Small cell carcinoma of the ovary. Hypercalcemia.

## Introducción

El carcinoma de célula pequeña ovárico de tipo hipercalcémico es un tumor raro que fue reconocido por primera vez a mediados de los 70 por Scully. Al revisar una serie de casos, encontró la tríada de mujeres jóvenes afectas de cáncer de ovario de célula pequeña e hipercalcemia, que le hicieron pensar en una nueva identidad histopatogénica, que sin embargo permanece desconocida hasta la fecha.

Son tumores muy agresivos que afectan a mujeres jóvenes. La hipercalcemia esta presente en 2/3 de los casos. Apenas hay supervivientes en estadios superiores al IA a pesar de la intervención terapéutica. El tratamiento (tto) combinado (cirugía y quimioterapia) parece aumentar la supervivencia en un número pequeño de casos.

## Caso clínico

Una mujer de 24 años ingresó en nuestro centro por dolor abdominal y clínica sugestiva de suboclusión intestinal. Como antecedentes médicos destacan el diagnóstico de epilepsia a los 7 años, en tto con Valproato hasta los 12 años. Era fumadora y no tenía antecedentes patológicos ginecológicos (1ª menstruación a los 12 años).

La paciente refería molestias abdominales inespecíficas desde Julio de 2004 con distensión abdominal, astenia, anorexia y pérdida de unos 5 kg de peso en el último mes, así como náuseas ocasionales.

Acudió a Urgencias de otro Hospital por distensión abdominal, objetivándose ocupación pélvica. Entre las pruebas realizadas destacaban Calcio de 3.44mmol/L y los marcadores tumorales (MKT) CA19.9: 16.7, CA12.5: 64 (normal en premenopáusicas). En la ECO transvaginal se observó una gran tumoración pélvica sólido-quística de 20 cm, que ocupaba toda la pelvis. El TAC abdominal (Fig. 1) confirmó una masa pélvica de 14.3 x 9.1 x 17 cm, que se extendía por encima de las palas ilíacas en ausencia de ascitis. La radiografía de tórax y el resto de análisis fueron normales.

Con la orientación diagnóstica de neoplasia anexial se procedió a IQ mediante laparotomía media inferior y suprapúbica. Se practicó anexectomía izquierda y exéresis de los implantes pélvicos junto con citología de líquido ascítico. No existía enfer-

medad macroscópica y la palpación de las cadenas ganglionares fue normal.

La anatomía patológica (AP) del ovario izquierdo y los implantes peritoneales fue positiva para tumor de célula pequeña de tipo hipercalcémico (EMA (+), CAM5.2 (+), Inhibina (-), estadio IIIc. El postoperatorio cursó sin incidencias y la calcemia postoperatoria se normalizó.

Se completó estudio de extensión en nuestro centro, realizándose una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y una gammagrafía ósea sin detectarse imágenes sugestivas de M1. En la Tomografía Axial Computarizada (TAC) toraco-abdominal se objetivaba una imagen nodular hipodensa inespecífica en segmento II hepático, anexectomía izquierda y una imagen pseudonodular hipodensa en pelvis (región parauterina derecha). Inició tto. quimioterápico adyuvante con el esquema Platino (CDDP) 30 mg/m<sup>2</sup> y Etopósido (VP16) 80 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 cada 21 días. Tras 2 ciclos ingresó por dolor abdominal. Se realizó un TAC que mostró recidiva tumoral anexial derecha y signos de carcinomatosis peritoneal (Fig. 2).

Valorado como progresión de la enfermedad en curso de quimioterapia adyuvante inició Taxol semanal 90 mg/m<sup>2</sup>, recibiendo 3 dosis, la última el 22/09/2004.

Pocos días después ingresa en el servicio de Oncología Médica con dolor de tipo cólico en hipocondrio derecho irradiado a fosa iliaca derecha y espalda. La última deposición sin productos patológicos fue 72 horas antes. No refería empeoramiento de sus náuseas habituales ni vómitos, pero sí un paulatino aumento del perímetro abdominal en últimas semanas. No había presentado fiebre u otra sintomatología.

En la exploración física destacaba un abdomen doloroso en hipocondrio derecho con defensa y palpación de una masa dura en dicha área e hipogastrio, así como ruidos intestinales aumentados. En las exploraciones complementarias destacaban una hemoglobina de 94.5 g/L y leucocitosis. La Rx de abdomen revelaba edema de pared en intestino grueso con niveles hidroaéreos en intestino delgado. Se orientó como una suboclusión intestinal. Se colocó una sonda nasogástrica y se administró gastrografín. Paralelamente presentó un pico febril de 38° C e inició Imipenem. Los hemocultivos fueron negativos. En posteriores radiografías abdominales persis-

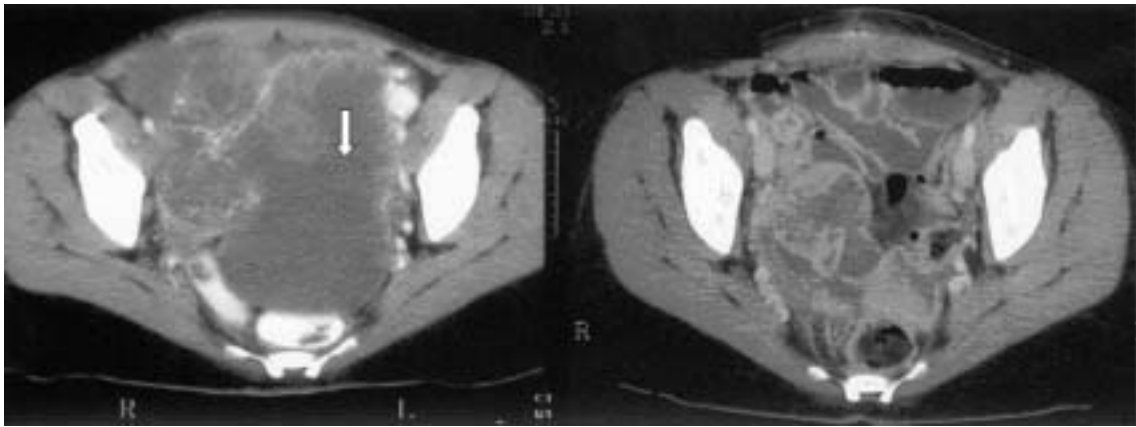


Figura 1. Imágenes correspondientes al TAC del diagnóstico (13/07/2004), y postcirugía (13/08/2004) tras aparente resección completa.

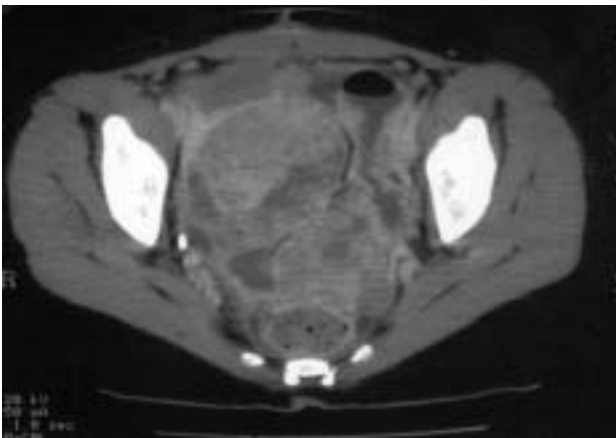


Figura 2. Imágenes correspondientes al TAC de la recidiva de la enfermedad abdominal (10/09/2004).

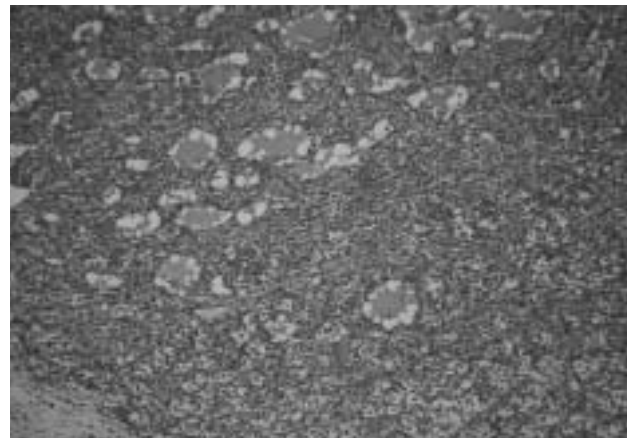


Figura 3. Imagen microscópica del cáncer de ovario de célula pequeña hipercalcémico con los característicos folículos con contenido eosinofílico.

tió la dilatación con niveles. Se realizó una paracentesis evacuadora obteniéndose 1000 ml de líquido serohemorrágico.

En días posteriores la paciente sufrió empeoramiento progresivo y falleció por parada cardiorrespiratoria el 16/10/2004. La autopsia objetivó la carcinomatosis peritoneal ya conocida por imagen e isquemia intestinal secundaria, que explicaban la clínica que presentó la paciente durante el ingreso.

## Discusión

Este tumor fue reconocido por primera vez a mediados de los 70 por el Scully cuando revisando una

serie de casos encontró una tríada que sugería una nueva entidad<sup>6</sup>:

- La histología de un carcinoma indiferenciado compuesto por **células pequeñas** con escaso citoplasma que contrastaba con los carcinomas indiferenciados habituales con células grandes y moderada cantidad de citoplasma
- La afectación de pacientes **jóvenes**
- La asociación con **hipercalcemia** que revertía tras la extirpación del tumor y reaparecía en caso de recurrencia.

Su histogénesis permanece desconocida<sup>4</sup> hasta la fecha aunque se han elaborado diferentes hipótesis sobre su origen (la superficie epitelial, el cordón

estromal, las células germinales o las neuroendocrinas). Estudios inmunohistoquímicos no han conseguido determinar una línea específica de diferenciación, pero se ha sugerido el origen en una rara forma de célula germinal tumoral o como un tumor epitelial atípico. Estudios posteriores han encontrado DNA diploide en estos tumores, sugiriendo un origen del estroma gonadal<sup>2</sup>. También se ha identificado una acumulación de la proteína p53 en el 80% de los casos<sup>2</sup>, lo que apoya la teoría del papel de una alteración genética en su génesis. Si bien hay que aclarar que las características morfológicas favorecen el origen de células germinales, esta hipótesis no ha podido confirmarse porque hasta la fecha no se han encontrado componentes de los tumores de células germinales mixtos y no se los considera neuroendocrinos porque presentan características clínicas y patológicas diferentes a los tumores de células pequeñas de tipo neuroendocrino del ovario.

En su presentación clínica destaca la juventud de las pacientes, con una edad que oscila entre los 7 meses y los 46 años, y un pico de incidencia entre la 2º y la 3º década (media de 24 años), por ello el diagnóstico debería hacerse con sumo cuidado en personas mayores de 45 años. Raramente son tumores familiares, aunque hay algún caso descrito, y en esta situación tienden a ser bilaterales. En la serie más grande (150 casos) reportada por Young<sup>1</sup>, la hipercalcemia está presente en un 62%, siendo en su mayoría de origen paraendocrino. Sus manifestaciones clínicas no son diferentes de otros tumores ováricos, salvo por la hipercalcemia.

Entre sus características patológicas macroscópicas, son tumores voluminosos (media 15 cm), predominantemente sólidos, de color amarillento, asemejando un linfoma o disgerminoma, con áreas de necrosis, hemorragia, y degeneración quística y es raro que sean predominantemente quísticas

El diagnóstico diferencial debe establecerse con:

- Tumor de la granulosa
- Disgerminoma: tumor que aparece en este rango de edad y que puede asociarse a hipercalcemia.
- Linfoma

Son tumores muy agresivos. Como mínimo la mitad de ellos han superado los límites del ovario en el momento de la cirugía, pero es probable que

esté subestimado porque muchos de las pacientes no están bien estadificadas. Las metástasis ocurren en su mayoría en la pelvis y el abdomen, aunque la diseminación hematogena también puede producirse.

Solamente 1/3 de los pacientes con estadio IA permanecen libres de enfermedad durante el seguimiento, y la mayoría de los avanzados fallecen en los 2 primeros años.

Existe una serie de características de buen pronóstico en Estadio IA (5):

- Edad >30 años
- Calcio preoperatorio normal
- Tumor <10cm
- Ausencia de células grandes

Los resultados en el estadio IA mejoran cuanto más radical es la cirugía.

En la serie de Young con 150 pacientes, contaban con información para el estadio en la mitad de los casos:

- Estadio I: 5%
- Estadio II: 43%
- Estadio III: 1%
- Estadio IV: el resto

La supervivencia fue del 33% para el estadio IA, con una media de seguimiento de 5.7 años. En estadios superiores apenas hay supervivientes libres de enfermedad, a pesar de la intervención terapéutica. Dada la rareza del tumor no hay evidencia científica, pero los pacientes en estadio IA parece que aumentan la supervivencia si reciben tratamiento con radioterapia (RT) adyuvante<sup>5</sup>. Así mismo el tto combinado parece aumentar la supervivencia en un número pequeño de casos aunque no está claro que en el estadio IA, la QT adyuvante mejore el pronóstico<sup>3</sup>. Los agentes más utilizados son: Vincristina, Vinblastina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Cisplatino, y Etopósido. El tto en los tumores recurrentes o de un estadio superior al I, no está claro, aunque la mayoría de autores recomienda tratamiento combinado. En los casos avanzados los tumores presentan elevada quimio-resistencia.

Por tanto, nos encontramos ante un tumor de naturaleza indeterminada, que afecta a mujeres jóvenes y que a diferencia de otros tumores ováricos presenta una elevada agresividad y quimioresistencia. Debemos sospechar esta entidad, especial-

mente, ante la detección de hipercalcemia, que junto con el apoyo de la anatomía patológica nos servirá para llegar al diagnóstico definitivo. Solo la cirugía radical ofrece alguna posibilidad de curación en los casos localizados; el resto de armas terapéuticas disponibles (QT y RT) son de dudosa eficacia en estadios más avanzados.

### Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Dr. Roger Llatjós, especialista en Anatomía Patológica del Hospital Príncipes de España de Bellvitge, la aportación y valoración de las pruebas anatomo patológicas realizadas.

---

Correspondencia:  
Dra. I. Díaz de Corcuera Frutos  
Hospital Cruces de Baracaldo  
Apartado de Correos 477  
E-20080 Baracaldo (Bizkaia)  
isukof@yahoo.es

### Bibliografía

1. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994 Nov; 18 (11): 1102-16
2. Jeffrey D. Seidman, MD. Small cell carcinoma of the ovary of the Hypercalcemic Type: p53 protein Accumulation and Clinicopathologic Features. *Gynecologic Oncology* 1995; 59:283-287
3. Don Wynn, George D. Everett, Richard A. Boothby. Small cell carcinoma of the ovary with hipercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecologic Oncology* 2004; 95:716-718
4. McCluggage WG. Ovarian neoplasms composed of small round cells: a review. *Adv Anat Pathol* 2004 Nov;11 (6): 288-96.
5. Bourgain A, Acker O, Lambaudie E, Boukerrou M, et al. Carcinome à petites de l'ovaire hypercalcémiant révélé par un épisode de pancréatite aiguë: à propos d'un cas. *Gynécologie Obstétrique & fertilité* 2005; 33:35-38
6. Philip B. Clement. Selected miscellaneous ovarian lesions: small cell carcinomas, mesothelial lesions, mesenchymal and mixed neoplasms, and non-neoplastic lesions. *Modern Pathology* 2005;18:S113-S129