

## Μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης, υπερασβεστιαϊμικού τύπου, εκ μεγάλων κυττάρων

Τζελέπη Β.<sup>1</sup>, Κουρέα Ε.<sup>1</sup>, Ρεπαντή Μ.<sup>2</sup>, Σκόπα Χ.Δ.<sup>1</sup>

### *Large cell variant of small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type*

Tzelepi V.<sup>1</sup>, Kourea E.<sup>1</sup>, Repanti M.<sup>2</sup>, Scopa C.D.<sup>1</sup>

Department of Pathology, <sup>1</sup>University Hospital of Patras, <sup>2</sup>General Hospital  
Agios Andreas', Patras, Greece

*Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type is a distinctive variety of undifferentiated neoplasm of uncertain lineage. These tumors quite often contain large cells with abundant cytoplasm which, occasionally, predominate. Tumors containing these cells have been referred to as the large-cell variant of small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type.*

*A case of the large-cell variant of small cell carcinoma of the ovary in a 36-year old woman is presented. The histopathologic features, the immunoprofile, the differential diagnosis and the histogenesis of these tumors are described.*

**Key Words:** Ovary, Small cell carcinoma, Large cell variant

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης, υπερασβεστιαϊμικού τύπου είναι μια συγκεκριμένη παραλλαγή αδιαφοροποίητου νεοπλάσματος με ασαφή κυτταρική προέλευση. Συχνά οι όγκοι αυτοί περιέχουν επίσης μεγάλα κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα, τα οποία ενίοτε υπερτερούν και αναφέρονται με τον όρο μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης, υπερασβεστιαϊμικού τύπου, εκ μεγάλων κυττάρων.

Η παρούσα περίπτωση αφορά σε γυναίκα 36 ετών η οποία ανέπτυξε ένα μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης, υπερασβεστιαϊμικού τύπου, εκ μεγάλων κυττάρων σε αμφότερες της ωοθήκες. Περιγράφονται τα ιστοπαθολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του όγκου και γίνεται αναφορά στη διαφορικά διάγνωση και την ιστογένεσή του.

**Λέξεις κλειδιά:** ωοθήκη, μικροκυτταρικό καρκίνωμα, τύπος από μεγάλα κύτταρα

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης, υπερασθεσπαιμικού τύπου είναι ένα αδιαφοροποίητο νεόπλασμα που προσβάλλει συνήθως νεαρές γυναίκες. Ο όγκος αποτελείται από μικρά κακοήδη κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα, αν και στο 40%-50% των περιπτώσεων συνυπάρχουν μεγαλύτερα κύτταρα με αρκετό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα<sup>1,2</sup>. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα επιθετική πορεία<sup>3</sup>.

## ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

**Ιστορικό:** Γυναίκα 36 ετών, με ιστορικό δύο φυσιολογικών τοκετών, επισκέφτηκε το γυναικολόγο της λόγω αμηνόρροιας, κοιλιακού άλγους και αύξηση της περιμέτρου της κοιλίας τους τελευταίους δύο μήνες.

Η κλινική εξέταση ανέδειξε την παρουσία ψηλαφητών μαζών στην πύελο, οι οποίες κατέλαμβαναν αμφότερα τα εξαρτήματα, ενώ ο υπόλοιπος προεγχειρητικός κλινικός/απεικονιστικός έλεγχος δεν παρουσίασε ιδιαίτερα ευρήματα. Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν αυξημένα επίπεδα CA-15-3 στον ορό (43,4U/ml, φυσιολογικές τιμές: 0-28 U/ml), ενώ τα επίπεδα του CA-125 βρισκόνταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Κατά τη λαπαροτομία αμφότερες οι ωοθήκες καταλαμβάνονταν από νεοπλασματική μάζα, χωρίς ωστόσο αυτή να επεκτείνεται στην υπόλοιπη κοιλία. Έγινε ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σαλπινγγο-ωοθηκεκτομή.

**Μακροσκοπική/μικροσκοπική περιγραφή:** Μακροσκοπικά, η δεξιά και η αριστερή ωοθήκη είχαν διαστάσεις 11x10x5 εκ. και 14,5x11x5,8 εκ., αντιστοίχως. Η ορογόνια επιφάνειά τους ήταν λεία και στιλπνή. Κατά τις διατομές οι δύο ωοθήκες εμφάνιζαν παρόμοια εικόνα. Ο ωοθηκικός ιστός είχε αντικατασταθεί πλήρως από λευκόφαιη, συμπαγή, μαλακής έως ελαστικής συστάσεως νεοπλασματική μάζα, η επιφάνεια διατομής της οποίας ήταν οιδηματώδης, με αιμορραγικές, μυξοειδείς και νεκρωτικές περιοχές. Αναγνωρίστηκαν επίσης μικρού έως μέσου μεγέδους κύστεις, πληρούμενες από οροαιματηρό υγρό. Μικροσκοπικά, ο όγκος ήταν κυτταροβριδής και παρουσίαζε διάχυτο ή οζώδη τρόπο ανάπτυξης, διακοπτόμενο από υποκυτταρικές, οιδηματώδεις, ή μυξοειδείς περιοχές και εστίες αιμορραγίας και νέκρωσης (Εικ. 1Α). Τα νεοπλασματικά κύτταρα αναπτύσσονταν υπό μορφή συμπαγών νησιδίων, φωλεών,

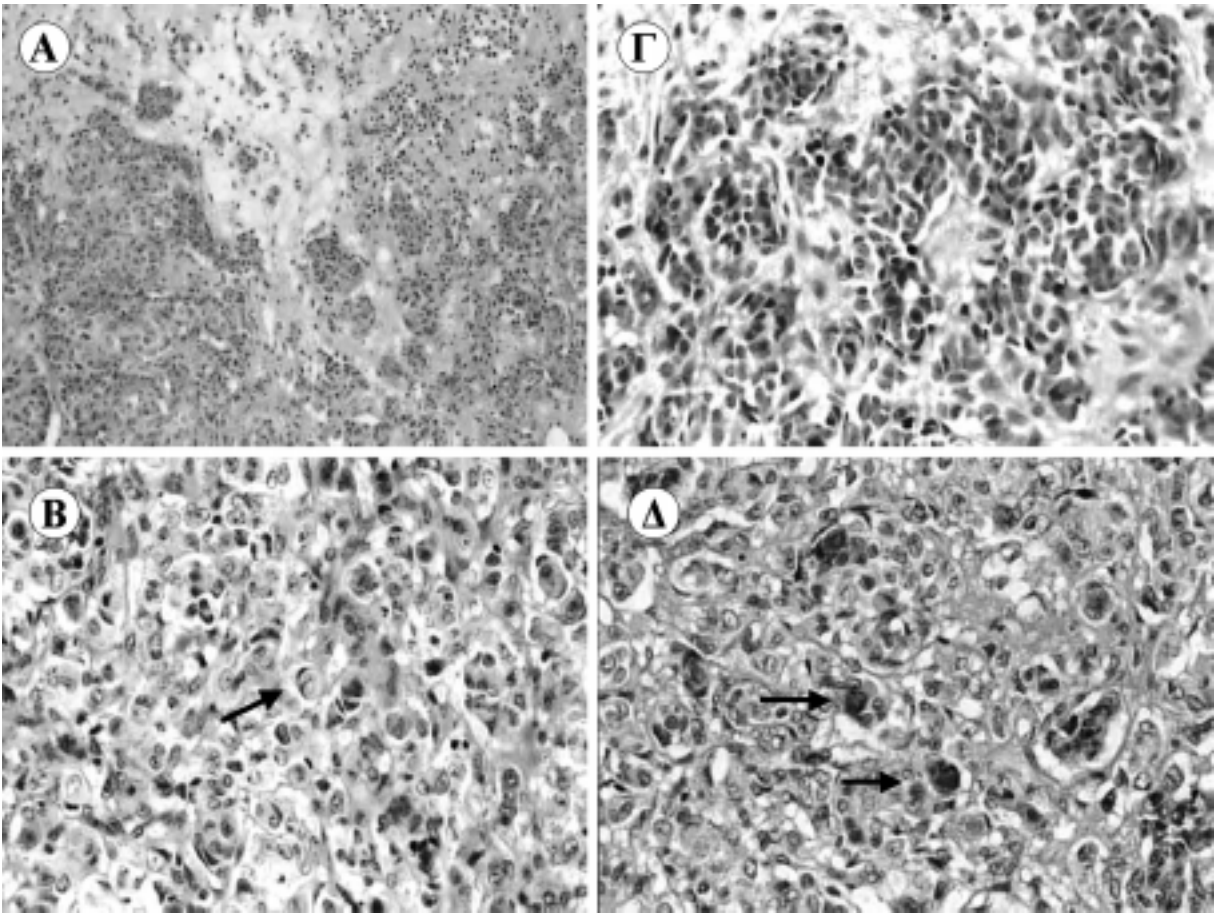
δοκίδων ή εμφάνιζαν πασσαλοειδή διάταξη. Παρατηρήθηκαν επίσης λίγες εστίες αδενικών σχηματισμών. Οι αδροίσεις των κυτάρων περιβάλλονταν από πλούσιο αγγειακό δίκτυο. Το νεόπλασμα αποτελούνταν από δύο τύπους κυτάρων. Η πλειοψηφία των κυτάρων του όγκου συνίστατο από μεγάλο μεγέδους επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο ή διαυγές κυτταρόπλασμα, πυρήνα με αραιοχρωματική χρωματίνη και μικρό αλλά εμφανές πυρήνιο (Εικ. 1Β). Επίσης, παρατηρήθηκαν κυταροπλασματικά σφαιρίδια υαλίνης. Ο δεύτερος και λιγότερο εμφανής τύπος κυτάρων χαρακτηριζόταν από στρογγυλά έως ατρακτοειδή, μέσου μεγέδους κύτταρα, με ελάχιστο κυτταρόπλασμα, υπερχρωματικό πυρήνα με κοκκιώδη χρωματίνη και ασαφές πυρήνιο (Εικ. 1Γ). Μεταξύ των κυτάρων αναγνωρίζονταν, επίσης, διάσπαρτα κύτταρα, με μορφολογία σφραγιστήρος δακτυλίου. Η μιτωτική δραστηριότητα κυμαινόταν από 2-15 μιτώσεις/10 μεγάλα οπτικά πεδία και ήταν περισσότερο έντονη στις περιοχές που παρουσίαζαν διάχυτο τρόπο ανάπτυξης και μέσου μεγέδους κύτταρα.

Οι σάλπιγγες και η μήτρα ήταν ελεύθερα νεοπλασματικής προσβολής.

**Ιστοχημικά αποτελέσματα:** Οι χρώσεις PAS, PAS-διαστάση και Alcian blue pH 2,5 ήταν θετικές για την παρουσία ενδοκυττάριας βλέννης στα κύτταρα με μορφολογία σφραγιστήρος δακτυλίου (Εικ. 1Δ).

**Ανοσοϊστοχημικά αποτελέσματα:** Για τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκαν τα αντισώματα EMA (E29, Biogenex, USA), CEA (CEA 88, Biogenex, USA), AE1 (Biogenex, USA), AE3 (Biogenex, USA), CK20 (IT-KS20.8, Biogenex, USA), S100 (1SE2E20, Biogenex, USA), βιμεντίνη (V9, Biogenex, USA), NSE (MIG-N3, Biogenex, USA), χρωμογρανίνη Α (LK2H10, Biogenex, USA), συναπτοφυσίνη (Synp88, Biogenex, USA), AFP (Biogenex, USA), HMB-45 (Biogenex, USA), CD34 (QBEND/10, Biogenex, USA), HPL (polyclonal, Biogenex, USA), HCG (M94138, Biogenex, USA), NKI/C3 (Biogenex, USA), CK8 (TS1, Novocastra, United Kingdom), CK18 (DC-10, Novocastra, United Kingdom), CK19 (b170, Novocastra, United Kingdom), CD15 (C3D-1, Dako, Denmark), Ca19.9 (116-NS-19-9, Dako, Denmark) και Ca125 (M11, Dako, Denmark).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν θετικά για EMA (3+), CEA (3+), κυταροκερατίνες AE1 (2+) και AE3 (2+), CK8 (2+), CK18 (2+), CK19



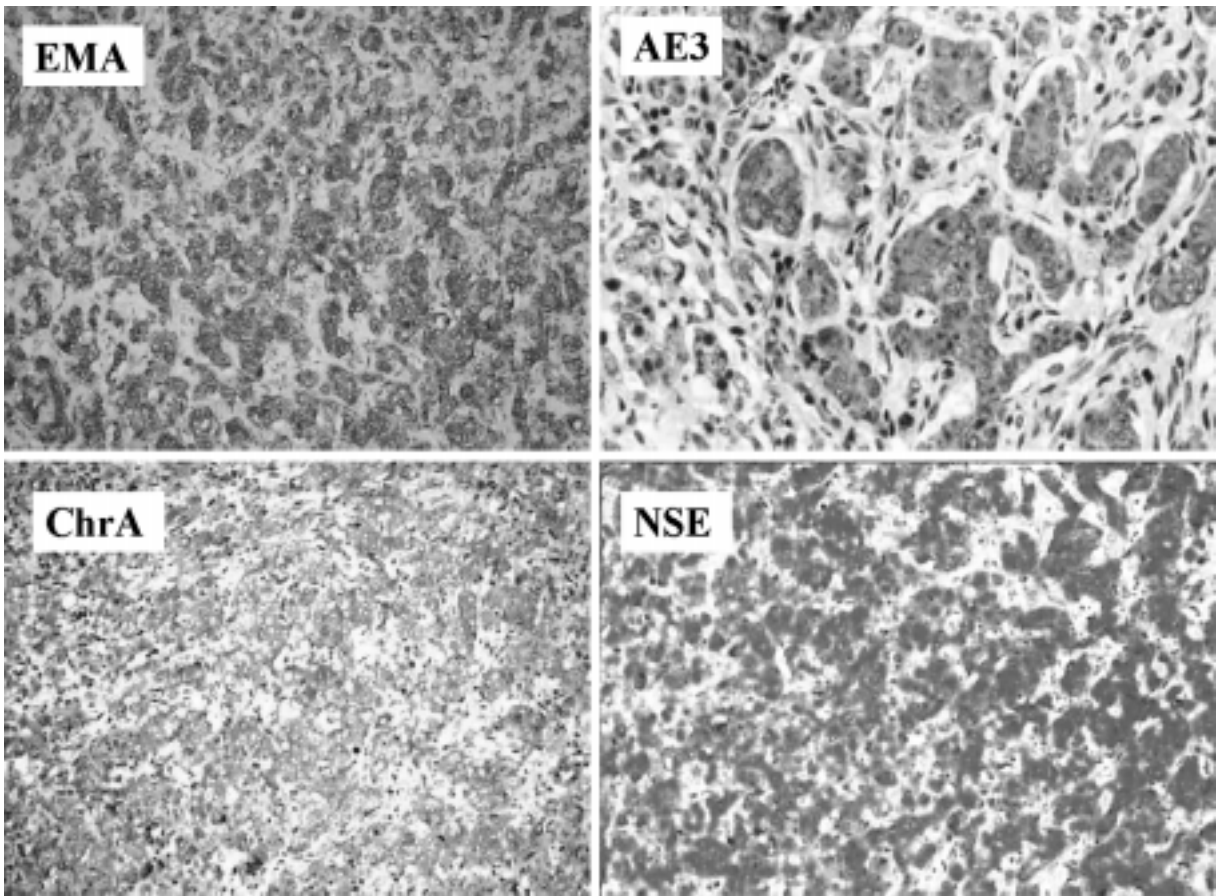
**Εικόνα 1.** Α. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης, υπερασβεστιαϊμικού τύπου, εκ μεγάλων κυττάρων (HE, x10). Β. Συμπαγείς αδροίσεις μεγάλου μεγέθους κυττάρων με άφρονο κυτταρόπλασμα. Σημειώνεται η παρουσία κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (βέλος) (HE, x40). Γ. Φωλεές και δοκίδες αποτελούμενες από μικρά κύτταρα (HE, x20). Δ. Ενδοκυττάρια βλέννη σε νεοπλασματικά κύτταρα (βέλη) (Alcian blue, x40).

(2+) και CK20 (2+), S-100 πρωτεΐνη (3+), διμεντίνη (1+), ειδική των νευρώνων ενολάση (NSE) (3+), χρωμογρανίνη (2+), συναπτοφυσίνη (1+), NKI/C3 (1+) (δείκτης που εκφράζεται σε μελανοκύτταρα), LeuM1/CD15 (1+) (δείκτης που εκφράζεται σε μονοκύτταρα και κοκκιοκύτταρα), CA19-9 (1+), α-φетоπρωτεΐνη (AFP) (1+), και αρνητικά για HMB-45 (δείκτης μελανώματος), CD34 (δείκτης που εκφράζεται σε πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες), ανδρώπινο πλακουτυνικό γαλακτογόνο (HPL), ανδρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (HCG) και CA-125 (Εικ. 2).

Η ιστοπαθολογική διάγνωση εδόθη ως: "Μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης, υπερασβεστιαϊμικού τύπου, εκ μεγάλων κυττάρων".

Η ασθενής έλαβε μετεγχειρητικά 6 κύκλους

χημειοθεραπείας, αποτελούμενης από Paclitaxel και Carboplatin. Δεκαέξι μήνες αργότερα η ασθενής εμφάνισε όζο, μείζονος διαμέτρου 2 εκ., στη δεξιά υπερκλείδια χώρα, ο οποίος αφαιρέθηκε και η ιστοπαθολογική εξέταση απέδειξε την παρουσία νεοπλασματος συμβατού μορφολογικά με αυτό του πρωτοπαθούς όγκου της ωοθήκης. Ακολούθησαν δύο κύκλοι δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας με Cisplatin, Ifosfamide και Etoposide. Οκτώ μήνες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας, η ασθενής παρουσίασε δεύτερη υποτροπή στους λεμφαδένες της κοιλίας για την οποία της χορηγήθηκε Topotecan και στη συνέχεια δύο κύκλοι Mitoxantrone και Docetaxel. Η ασθενής κατέληξε 2,5 χρόνια μετά την πρώτη επέμβαση, με διάσπαρτη νόσο.



**Εικόνα 2.** Μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωδήκης, υπερασβεστιαστικού τύπου, εκ μεγάλων κυττάρων - Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα: Νεοπλασματικά κύτταρα δετικά σε EMA, κερατίνη AE3, χρωμογρανίνη A, NSE.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωδήκης, υπερασβεστιαστικού τύπου είναι νεόπλασμα που αναπτύσσεται σε νεαρές γυναίκες ηλικίας από 9 έως 55 ετών (μέσος όρος ηλικίας 23 έτη) και αποτελείται από μικρά κύτταρα. Παρουσιάζεται ως ωδηκική μάζα που στη πλειοψηφία των περιπτώσεων (99%) είναι ετερόπλευρη και εμφανίζει εξωωδηκική επέκταση, κατά τη διάγνωση, σε ποσοστό 50%. Αμφοτερόπλευρη εντόπιση του νεοπλάσματος παρατηρείται πιά συχνά σε οικογενείς περιπτώσεις και μόνο στο 1% σε σποραδικές<sup>1,4</sup>. Στη δική μας περίπτωση, η ασθενής δεν αναφέρει οικογενειακό ιστορικό νεοπλασίας. Στα 2/3 των περιπτώσεων συνοδεύεται από υπερασβεστιαμία, η οποία υποχωρεί μετά την αφαίρεση του όγκου και επανεμφανίζεται σε υποτροπή αυτού. Για το λόγο

αυτό ονομάζεται μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωδήκης, υπερασβεστιαστικού τύπου και διαχωρίζεται από το μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωδήκης, πνευμονικού τύπου το οποίο είναι ανάλογο του αντίστοιχου όγκου του πνεύμονα.

Το νεόπλασμα χαρακτηρίζεται από διάχυτη ανάπτυξη μικρού μεγέθους κυττάρων με ελάχιστο κυτταρόπλασμα, τα οποία μπορεί να σχηματίζουν χορδές, νησίδια, δοκίδες ή και δομές που μοιάζουν με θυλάκια<sup>5</sup>. Η ανεύρεση των τελευταίων βοηθάει στη διαφορική διάγνωση και διάκρισή του από άλλους μικροκυτταρικούς όγκους της ωδήκης. Ωστόσο, στο 20% των περιπτώσεων οι δομές αυτές δεν ανευρίσκονται, γεγονός το οποίο συνέβη και στη δική μας περίπτωση. Εκτός από τα μικρά κύτταρα μπορεί να παρατηρηθούν, σε ποσοστό 40%-50%, και ομάδες μεγαλύτερων κυττάρων με αρκετό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και μεγά-

λη πλειομορφία<sup>1,2,6</sup>. Όγκοι που περιέχουν αρκετά τέτοια κύτταρα χαρακτηρίζονται ως ο "εκ μεγάλων κυττάρων τύπος του μικροκυτταρικού καρκινώματος της ωοθήκης". Πολύ σπάνια, μπορεί να ανευρεθούν όγκοι που αποτελούνται αποκλειστικά από τέτοια κύτταρα και έχουν τα ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του μικροκυτταρικού καρκινώματος της ωοθήκης<sup>4,7</sup>.

Ο τύπος του μικροκυτταρικού καρκινώματος, υπερασβεσταιμικού τύπου εκ μεγάλων κυττάρων, στο 57% των περιπτώσεων συνοδεύεται από υπερασβεσταιμία, σε αντίθεση με το αμιγώς μικροκυτταρικό που το ποσοστό αυτό φτάνει στο 70%<sup>4</sup>. Στην παρούσα περίπτωση τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό δεν μετρήθηκαν προεγχειρητικά. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι αιτία της υπερασβεσταιμίας του μικροκυτταρικού καρκινώματος της ωοθήκης είναι η παραγωγή από τα νεοπλασματικά κύτταρα πρωτεΐνης που σχετίζεται με την παραδορμόνη (parathyroid hormone-related protein, PTHrP) αν και πιο πρόσφατες μελέτες έχουν ενοχοποιήσει την ίδια την παραδορμόνη<sup>8,9</sup>.

Ο ανοσοφαινότυπος του νεοπλάσματος δεν είναι συγκεκριμένος. Θετική ανοσοαντίδραση παρατηρείται σε μια σειρά αντιγόνων όπως EMA, AE1, AE3, BerEP4 (μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη επιθηλιακών κυττάρων), WT1 (Wilms tumor 1), p53, CD10, ενώ λιγότερο συχνά μπορεί να αντιδράσει με δείκτες νευροενδοκρινούς/νευροεκτοδερμικής διαφοροποίησης όπως συναπτοφυσίνη, χρωμογρανίνη, CD56, CD99 και S-100 πρωτεΐνη<sup>2,5</sup>. Στην παρούσα περίπτωση παρατηρήθηκε υψηλής-μέτριας έντασης ανοσοαντίδραση με τα αντιγόνα EMA, CEA, S-100 πρωτεΐνη και NSE, και AE1, AE3, CK8, CK18, CK19, CK20, και χρωμογρανίνη αντίστοιχα και ασθενής ανοσοχρώση με τα αντιγόνα θιμεντίνη, συναπτοφυσίνη, NKI/C3, LeuM1/CD15, CA19-9 και AFP. Επίσης, δεν υπάρχει αξιόλογη διαφορά στον ανοσοφαινότυπο μεταξύ του αμιγώς μικροκυτταρικού καρκινώματος και του τύπου από μεγάλα κύτταρα, παρά μόνο ότι το δεύτερο είναι πιο έντονα θετικό για EMA<sup>2</sup>.

Η διαφορική διάγνωση του νεοπλάσματος περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία όγκων της ωοθήκης και βασίζεται στην ηλικία, το ιστορικό της ασθενούς, τα μικροσκοπικά και τα ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του μικροκυτταρικού καρκινώματος. Η παρουσία υπερασβεσταιμίας, η απουσία συμπτωμάτων υπεροιστρογονισμού, τα χαρακτηριστικά του πυρήνα, η

έντονη μιτωτική δραστηριότητα και η έκφραση επιθηλιακών δεικτών με απουσία έκφρασης ινχιμπίνης είναι στοιχεία χαρακτηριστικά του μικροκυτταρικού καρκινώματος της ωοθήκης υπερασβεσταιμικού τύπου, συμπεριλαμβανομένου και του τύπου εκ μεγάλων κυττάρων και βοηθούν στη διαφορική διάγνωση του όγκου αυτού από τον κοκκιοκυτταρικό όγκο τόσο του ενήλικος όσο και τον νεανικό<sup>2,4</sup>.

Λόγω της νεαρής ηλικίας στην οποία εμφανίζεται το νεόπλασμα θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τους πρωτοπαθείς όγκους εκ βλαστικών κυττάρων, που επίσης εμφανίζονται σε αυτήν την ηλικία, όπως δυσγερμίνωμα, εμβρυικό καρκίνωμα και όγκο του λεκιδικού ασκού. Συνήθως η διαφορική διάγνωση από αυτούς τους όγκους είναι εύκολη λόγω των συγκεκριμένων ιστολογικών χαρακτηριστικών τους. Η ανοσοέκφραση της AFP στην περίπτωση μας δέτει το ενδεχόμενο όγκου από βλαστικά κύτταρα. Ωστόσο η παρουσία ασθενούς ανοσοχρώσης σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του όγκου απομακρύνουν τη πιθανότητα αυτή. Άλλοι κακοήθεις όγκοι που συνίστανται από μικρά κύτταρα και με τους οποίους θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση είναι ο αρχέγονος νευροεκτοδερμικός όγκος (PNET), το πρωτοπαθές και μεταστατικό νευροβλάστωμα, το μεταστατικό σάρκωμα εκ στρογγυλών κυττάρων, ο ενδοκοιλιακός δεσμοπλαστικός όγκος από μικρά στρογγυλά κύτταρα και το λέμφωμα. Σε μερικούς από τους ανωτέρω όγκους χαρακτηριστικά μορφολογικά στοιχεία όπως οι ροζέτες Homer-Wright στο νευροβλάστωμα και στο PNET, η παρουσία φωλεών νεοπλασματικών κυττάρων και το έντονα δεσμοπλαστικό στρώμα στον ενδοκοιλιακό δεσμοπλαστικό όγκο, καθώς και οι δομές που μοιάζουν με δυλάκια στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα ωοθήκης, υπερασβεσταιμικού τύπου, βοηθούν στην διαφορική διάγνωση<sup>4</sup>. Σε δύσκολες περιπτώσεις η έκφραση EMA, AE1, AE3, WT1 (με Ab εναντίων του N-τελικού του άκρου), καθώς και η απουσία έκφρασης δεσμίνης (θετική στον ενδοκοιλιακό δεσμοπλαστικό όγκο), NB84 (θετική στο νευροβλάστωμα) και λεμφοκυτταρικών δεικτών είναι ενδεικτικά διάγνωσης του μικροκυτταρικού καρκινώματος της ωοθήκης, υπερασβεσταιμικού τύπου<sup>2</sup>.

Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει μεταξύ του μικροκυτταρικού καρκινώματος της

ωοθήκης υπερασβεστιαμικού τύπου και του μικροκυτταρικού καρκινώματος της ωοθήκης πνευμονικού τύπου, είτε πρωτοπαδούς είτε μεταστατικού από τον πνεύμονα. Ωστόσο, μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης πνευμονικού τύπου εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες και ανοσοϊστοχημικά εκφράζει νευροενδοκρινικούς δείκτες όπως συναπτοφυσίνη και χρωμογρανίνη, που σπάνια είναι δετικοί σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα υπερασβεστιαμικού τύπου<sup>4,10</sup>. Επιπλέον, σε μεταστατικό μικροκυτταρικό καρκίνωμα προερχόμενο από το πνεύμονα η χρήση ανοσοϊστοχημικών δεικτών όπως του παράγοντα TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) βοηθάει σημαντικά στη διαφορική διάγνωση<sup>11</sup>.

Τέλος, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ωοθήκης θα πρέπει να διακριθεί από μεταστατικά καρκινώματα άλλης εντόπισης, τα οποία κατά σειρά συχνότητας προέρχονται από τον πνεύμονα, το στομάχι, το έντερο, τη σκωληκοειδή απόφυση, το μαστό, τη χοληδόχο κύστη, τα χοληφόρα, το πάγκρεας, την ουροδόχο κύστη και τον τράχηλο της μήτρας και τα οποία μπορεί να χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη επιμέρους νευροενδοκρινικών χαρακτηριστικών<sup>12</sup>. Η έκφραση της κερατίνης CK20 στην περίπτωση μας απομακρύνει από τη διάγνωση πρωτοπαδών νεοπλασμάτων πνεύμονα, μαστού και τραχήλου της μήτρας είναι συμβατή με νεόπλασμα προερχόμενο από το γαστρεντερικό σύστημα. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος της ασθενούς, ωστόσο, δεν ανέδειξε την παρουσία νεοπλασματικής εστίας στο γαστρεντερικό σύστημα.

Ο τύπος από μεγάλα κύτταρα θα πρέπει να διακριθεί από το μη μικροκυτταρικό νευροενδοκρινές καρκίνωμα της ωοθήκης, το οποίο επίσης συνοδεύεται από υπερασβεστιαμία<sup>4,13,14</sup>. Το πρόβλημα υπάρχει κυρίως στις σπάνιες περιπτώσεις που ο τύπος αυτός του μικροκυτταρικού καρκινώματος αποτελείται αποκλειστικά από μεγάλα κύτταρα οπότε μπορεί να οδηγηθούμε στη λανθασμένη διάγνωση του μη μικροκυτταρικού νευροενδοκρινούς καρκινώματος της ωοθήκης<sup>7</sup>. Στην τελευταία περίπτωση τα νεοπλασματικά κύτταρα δεν εμφανίζουν σφαιρίδια υαλίνης, ανοσοαντιδρούν με συναπτοφυσίνη και χρωμογρανίνη<sup>13</sup> και, επιπλέον, σε όλες τις περιπτώσεις μη μικροκυτταρικού νευροενδοκρινούς καρκινώματος συνυπάρχει κάποιο νεόπλασμα εκ του επιθηλίου της επιφάνειας της ωοθήκης, όπως βλεννώδες αδενό-

καρκίνωμα ή ενδομητριοειδές καρκίνωμα<sup>14</sup>.

Το κύτταρο προέλευσης του μικροκυτταρικού καρκινώματος της ωοθήκης υπερασβεστιαμικού τύπου έχει αποτελέσει αντικείμενο διαφωνιών. Η έκφραση EMA και η απουσία έκφρασης ινχιμπίνης καθιστά λιγότερο πιθανό να πρόκειται για ένα νεόπλασμα γεννητικής χορδής/στρώματος<sup>2</sup>. Μερικοί ερευνητές εισηγούνται ότι ο όγκος αυτός θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα νεόπλασμα μεσοθηλιακής αρχής, δεδομένου ότι εκφράζει WT1 και calretinin<sup>2</sup>. Ωστόσο, η calretinin είναι ένας μη ειδικός δείκτης που εκφράζεται από μία ποικιλία νεοπλασμάτων μη μεσοθηλιακής αρχής. Επιπλέον, το νεόπλασμα είναι αρνητικό για άλλους δείκτες μεσοθηλιακής αρχής όπως η CK5/6. Η παρουσία δετικής ανοσοέκφρασης αν και εστιακά, πιθανών λόγω χαμηλής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, των EMA, BerEP4, AE1 και AE3 υποστηρίζει τη θεωρία ότι πρόκειται για ένα νεόπλασμα επιθηλιακής αρχής<sup>2</sup>. Η πρόγνωση του μικροκυτταρικού καρκινώματος της ωοθήκης υπερασβεστιαμικού τύπου και της παραλλαγής του από μεγάλα κύτταρα είναι πολύ κακή. Οι ασθενείς καταλήγουν σε σύντομο χρονικό διάστημα από τη στιγμή της διάγνωσης, χωρίς κανένα εμφανές όφελος από τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα που έχουν δοκιμαστεί<sup>3,15</sup>. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις επιβίωσης αρκετών ετών ακόμα και δεκαετίας<sup>4,16</sup>.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν τον ιατρό Θ. Μακατσώρη, Τμήμα Ογκολογίας της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Πατρών, για την παροχή πολύτιμων πληροφοριών σχετικά με τη θεραπεία της ασθενούς.

Η εργασία παρουσιάστηκε στο 19<sup>th</sup> European Congress of Pathology, Ljubljana, Slovenia, September 2003.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clement BP. Selected miscellaneous ovarian lesions: small cell carcinomas, mesothelial lesions, mesenchymal and mixed neoplasms, and non-neoplastic lesions. *Mod Path* 18:S113-S129, 2005.
2. McGluggage WG, Oliva E, Connolly LE, McBride HA, Young RH. An immunohis-

- tochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Int J Gynecol Pathol* 23:330-336, 2004.
3. Hamilton S, Beattie GB, Williams ARW. Small cell carcinoma of the ovary: a report of three cases and a review of the literature. *J Obst Gynecol* 24:169-172 2004.
  4. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Am J Surg Pathol* 18:1102-1116, 1994.
  5. Rosai J. Female reproductive system. In: Houston M (Ed) Rosai and Ackermans Surgical Pathology. 9<sup>th</sup> Ed, Mosby, St. Louis, 2004:1698-1699.
  6. Di Vagno G, Mellini AG, Cormio G, Piscitelli D, Ciampollino A, Resta L, et al. Large-cell variant of small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia. *Arch Gynecol Obstet* 264:157-158, 2000.
  7. Propiolek DA, Kumar AR, Mittal K. Large cell variant of small cell carcinoma, hypercalcemic type, of primary peritoneal origin. *Gynecol Oncol* 96:249-253, 2005.
  8. Matias-Guiu X, Prat J, Young RH, Capen CC, Rosol TJ, DeLellis RA, et al. Human parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in ovarian small cell carcinomas. *Cancer* 73:1878-1881, 1994.
  9. Chen L, Dinh TA, Haque A. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia and ectopic parathyroid hormone production. *Arch Pathol Lab Med* 129:531-533, 2005.
  10. Kupryjanczyk J. Neuroendocrine tumors of the ovary-a review. *Verh Dtsch Ges Pathol* 81:253-259, 1997.
  11. Bing Z, Abegdoyega PA. Metastasis of small cell carcinoma of the lung into an ovarian mucinous neoplasm. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 13: 104-107, 2005.
  12. Scully RE, Young RH, Clement PB. Secondary (including hematopoietic) tumors In Rosai H (Ed) Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. Third series, Armed Forces Institute of Pathology, 1996:335-372.
  13. Behnam K, Kabus D, Behnam M. Primary ovarian undifferentiated non-small cell carcinoma, neuroendocrine type. *Gynecol Oncol* 92:372-375, 2004.
  14. Ohira S, Itoh K, Shiozawa T, Horiuchi A, Ono K, Takeuchi H, et al. Ovarian non-small cell neuroendocrine carcinoma with paraneoplastic parathyroid hormone-related hypercalcemia. *Int J Gynecol Pathol* 23:393-397, 2004.
  15. Fignon A, Fetissof F, Calais G, Lemarie E, Colombat P, Lasne-Charpentier D, et al. Small cell carcinoma of the ovary. A clinical and anatomopathologic entity. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 22:372-378, 1993.
  16. Reed WC. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: Report of a case of survival without recurrence 5 years after surgery and chemotherapy. *Gynecol Oncol* 56:452-456, 1995.

---

**Corresponding author:**

C.D. Scopa,  
P.O. Box 1174, 261 10 Patras, Greece  
Tel: +30-2610- 990 038

---

**Υπεύθυνη αλληλογραφίας:**

Χ.Δ. Σκόπα,  
Τ.Θ. 1174, 261 10 Πάτρα,  
Τηλ: 2610-990 038