

Tumor de Krukenberg: a importância da investigação ovariana na vigência de neoplasia digestiva

Krukenberg's tumor: the importance of ovarian investigation in the presence of digestive neoplasia

Victória Abreu Gomes¹, Gustavo Martins de Araujo Porto², João Pedro Ribeiro Murta³, Lucas Marques Luiz Azere-do⁴, Giovanna Gomes Vieira⁵, Alba Arbex Corrêa⁶, Adriana Rodrigues Ferraz⁷

Como citar esse artigo. Gomes VA, Porto GMA, Murta JPR, Azere-do LML, Vieira GG, Corrêa AA, Ferraz AR. Tumor de Krukenberg: a importância da investigação ovariana na vigência de neoplasia digestiva. Rev de Saúde 2024;15(1):01-13.

Resumo

No último século o tumor ovariano tem aumentado sua incidência nos países subdesenvolvidos, porém, apesar do Tumor de Krukenberg (TK) não ser o tipo mais comum de tumor encontrado, ele surge como um importante diagnóstico diferencial frente ao grande aumento da prevalência de incidência de tumores do trato gastrointestinal (TGI). A histologia difere do tipo mais prevalente de câncer de ovário, sendo o mais comum o adenocarcinoma primário de ovário e no TK a histopatologia se apresenta como carcinoma de células de anel de sinete produtoras de mucina. O objetivo do presente trabalho consiste em apresentar análises de casos clínicos e as últimas evidências científicas a respeito do tema, evidenciando a relevância da investigação e do conhecimento das possíveis apresentações e origens deste tipo de tumor. Os critérios utilizados para a elaboração do presente artigo foram a aplicação de filtros de estudos do tipo relato de caso, estudo clínico, ensaio clínico controlado, ensaio clínico controlado randomizado e estudo observacional. Foram excluídos artigos que não atenderam as exigências dos tipos de estudos selecionados e que fugiam ao tema proposto. Os resultados demonstram uma ampla apresentação do tumor de Krukenberg em relação as manifestações clínicas, perfis epidemiológicos e origem, através da análise dos casos clínicos e as terapias possíveis de serem utilizadas de acordo com a apresentação. Diante disso, observa-se, pela revisão da literatura, a importância da investigação, do reconhecimento e da vigilância médica em pacientes com tumores e/ou metástases ovarianas, na intenção de diagnosticar e tratar corretamente o tumor que originou a patologia.

Palavras-chave: Tumor de Krukenberg; Metástase; Ovário.



Abstract

In the last century, the incidence of ovarian tumors has increased in underdeveloped countries, however, despite the Krukenberg Tumor (TK) not being the most common type of tumor found, it appears as an important differential diagnosis in view of the large increase in the prevalence of incidence of tumors of the gastrointestinal tract (GIT). Histology differs from that of the most prevalent type of ovarian cancer, the most common being primary ovarian adenocarcinoma and in TK the histology presents as carcinoma of mucin-producing signet ring cells. The objective of this work is to present analyzes of clinical cases and the latest scientific evidence on the subject, highlighting the relevance of research and knowledge of the possible presentations and origins of this type of tumor. The criteria used for the elaboration of this article were the application of filters of studies of the type case report, clinical study, controlled clinical trial, randomized controlled clinical trial and observational study. Articles that did not meet the requirements of the types of studies selected and that deviated from the proposed theme were excluded. The results demonstrate a broad presentation of Krukenberg's tumor in relation to clinical manifestations, epidemiological profiles and origin, through the analysis of clinical cases and the possible therapies to be used according to the presentation. In view of this, the literature review shows the importance of investigation, recognition and medical surveillance in patients with tumors and/or ovarian metastases, with the intention of correctly diagnosing and treating the tumor that originated the pathology.

Keywords: Krukenberg Tumor; Metastasis; Ovary.

Introdução

A principal e mais prevalente neoplasia ovariana é o adenocarcinoma primário de ovário, responsável por cerca de 95% dessas neoplasias. Contudo, o Tumor de Krukenberg (TK) é um importante diagnóstico diferencial, apresentando-se, geralmente, como metástase ovariana de um sítio primário gastrointestinal, de histologia compatível com carcinoma de células em anel de sinete produtoras de mucina¹. Na maioria das

vezes, a origem do TK é gástrica, sendo cólon, apêndice e mama outras etiologias importantes².

O TK apresenta-se frequentemente bilateralmente, e apesar de não ser bem estabelecida a sua via de disseminação, as vias hematogênica, linfática e transcelômica são consideradas possíveis. A epidemiologia é mais frequente em mulheres entre 35-45 anos, o que reforça a hipótese de disseminação hematogênica pela maior vascularização ovariana nessa faixa etária. Quanto ao tempo de aparecimento

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: viabreugomes@gmail.com ORCID: 0009-0002-2342-4255

²Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: 0000-0003-2930-3534

³Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: 0000-0003-3479-0234

⁴Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: 0009-0007-1555-630X

⁵Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: 0000-0003-4191-0863

⁶Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: 0009-0004-5924-6328

⁷Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: adrianaferraz70@gmail.com ORCID: 0000-0001-8897-2100

Email de correspondência: viabreugomes@gmail.com

Recebido em: 08/05/2023. Aceito em: 05/02/2024.

das metástases ovarianas, podem ocorrer dentro dos primeiros três meses de diagnóstico do tumor primário ou após três meses, sendo classificado respectivamente em metástase sincrônica ou metacrônica³.

Os sinais e sintomas presentes são semelhantes aos provocados pelo tumor primário de ovário. Habitualmente são insidiosos no início e à medida que o tumor metastático progride gera sintomas decorrentes do seu crescimento e infiltração, alguns deles relatados na literatura são: dor abdominal, perda de peso e aumento da circunferência abdominal pela presença da tumoração, ascite e alterações hormonais pela luteinização estromal podem causar alterações menstruais, sangramentos, hirsutismo e virilização⁴.

Como pode haver equivalência entre as manifestações clínicas dos tumores primários e secundários do ovário, como o de TK, e macroscopicamente a morfologia pode ser semelhante, é indispensável a investigação diagnóstica baseada na anamnese, atenção aos dados epidemiológicos, exame físico, exames de imagem, anatomopatológicos e imuno-histoquímica. Além disso, endoscopia digestiva alta (EDA) e outros métodos de imagem podem ser empregados na busca do tumor primário, uma vez diagnosticado previamente o TK⁴.

Fatores como a via de disseminação da metástase, a evolução dos sintomas, a classificação em tumor metacrônico e sincrônico tem impacto no prognóstico das pacientes com TK. Todavia, os desfechos globais são desfavoráveis com sobrevida variando entre 5 e 52 meses⁴. Posto isso, é evidente a necessidade de triagem adequada e diagnóstico precoce visando a qualidade de vida aos pacientes. Dessa forma, o objetivo dessa revisão é identificar as principais formas de apresentação clínica observadas no TK e os métodos diagnósticos e terapêuticos empregados em seu manejo.

Metodologia

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. Os dados foram coletados em Base de Dados Virtuais. Para tal utilizou-se o *National Library of Medicine (PubMed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de pesquisa utilizada para busca dos artigos foi a aplicação dos descritores “*krukenberg*” e “*ovary*”, utilizando o operador booleano “*AND*”. E as seguintes fases foram realizadas: escolha do tema, seleção dos descritores, definição dos critérios de eleição como: critério temporal, idioma, tipo de estudo e acesso livre ao estudo. Foram estipulados também critérios de inclusão e exclusão que estivessem alinhados com os objetivos do presente artigo.

Foram selecionados para o estudo os artigos

publicados entre 2012 e 2022, utilizando os filtros de tipo de estudo: relato de caso, estudo clínico, ensaio clínico controlado, ensaio clínico controlado randomizado e estudo observacional. Foram excluídos artigos que se distanciavam do tema proposto, que relataram outros sítios primários de neoplasia com metástase do tipo TK que não os sítios gastrointestinais, artigos duplicados e sem acesso gratuito.

Resultados

Após a associação dos descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 861 artigos. Sendo 311 artigos na base de dados BVS e 550 artigos na base de dados *PubMed*. Foram analisados os resultados e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, sendo assim selecionados 15 artigos no BVS, e 18 artigos no *PubMed*, conforme exposto na Figura 1 em anexo.

Foram selecionados 33 artigos, dentre eles 30 relatos de caso e 3 estudos retrospectivos observacionais como representado esquematicamente na Figura 1. Os estudos do tipo relato de caso consistiram em exposições da heterogeneidade do quadro clínico relacionado ao TK, assim como a diversidade de etiologias possíveis no trato gastrointestinal que são capazes de originar esse tipo de metástase, sendo a mais comum o tumor gástrico. Os 33 estudos filtrados foram organizados na Tabela 1 em anexo, com a finalidade de otimizar a identificação de cada um, com informações como: autor principal do trabalho, título, metodologia utilizada em cada estudo e breve resumo do caso. Destes relatos destacam-se 10 que demonstram apresentações atípicas, com manifestações clínicas diferentes das comumente esperadas nesse tipo de acometimento, enumeradas adiante e citadas resumidamente: Caso 1: exoftalmia e visão turva como sintomas iniciais em mulher de 35 anos, acompanhados de dor pélvica crônica e hematêmese, tais sintomas motivaram a investigação diagnóstica através de exame físico apurado e métodos de imagem que revelaram massa pélvica e exoftalmia com estrabismo divergente em olho esquerdo¹. A ultrassonografia pélvica e abdominal mostrou uma massa tissular ovariana direita, a tomografia computadorizada (TC) do abdome e da pelve revelou um tumor ovariano e metástase óssea e a ressonância magnética (RM) orbital mostrou uma hipertrofia do músculo reto inferior esquerdo atrás da exoftalmia.¹ A EDA revelou uma massa ulcerada e protuberante na junção antro-fúndica, confirmando tumor gástrico como sítio primário com metástases para ovário, tecido ocular e tecido ósseo¹. Caso 2: Apresentação inicial rara com sangramento pós menopausa em mulher de 68 anos, apesar de apresentar comorbidades como hipertensão arterial, doença arterial coronariana e diabetes mellitus na história clínica, não possuía histórico familiar, nem

peçoal de neoplasia. Exame físico dentro dos parâmetros de normalidade, sem ascite ou massa abdominal palpável e sem outras queixas além do sangramento vaginal intermitente⁶. No exame pélvico bimanual foi palpado massa anexial esquerda, com o auxílio da ultrassonografia foi visualizada massa no ovário esquerdo e dado prosseguimento a investigação com diagnóstico posterior de TK⁶. Caso 3 (compilado de 3 casos): 3 diferentes relatos de casos de metástase ovariana, com manifestações durante a gestação, em suma demonstraram que além do risco adicional do estado gravídico e suas implicações por si só, o desafio diagnóstico tornou-se ainda maior pela possível ocorrência dos sintomas como náusea, dor epigástrica e alterações hormonais durante a gestação sem significar qualquer patologia⁷. As intervenções de investigação diagnósticas também possuem indicações específicas nessas pacientes e devem ser levadas em consideração⁷. Caso 4: Amenorreia como apresentação única e inicial também foi descrita em uma mulher de 23 anos, esse sintoma e TK nessa faixa etária são incomuns, sendo mais recorrentes acometimento na quinta década de vida e os sintomas do trato gastrointestinal, que na paciente em questão estavam ausentes⁸. Caso 5: Mulher de 50 anos, com sintomas de plenitude abdominal e dispneia, durante a investigação, diagnóstico por EDA de câncer gástrico e na tomografia computadorizada identificados tumores ovarianos bilaterais. Classificada como Síndrome de pseudo-Meigs (SPM) com tumoração ovariana maligna, ascite e derrame pleural direito detectados na tomografia computadorizada, a diferenciação entre síndrome de Meigs (SM) e SPM se dá principalmente por diferenças histológicas relativas ao tumor ovariano, nesse caso o tumor ovariano não tinha características benignas como na tríade da SM (tumor ovariano benigno, derrame pleural e ascite)⁹. Caso 6: Caso de paciente de 54 anos diagnosticada, em estágio avançado, com TK bilateral. A ultrassonografia mostrou um tumor sólido de ovário direito de 55 mm e um tumor de ovário cístico esquerdo de 125 mm. Foi realizada histerectomia e salpingooforectomia bilateral incluindo ressecção do omento e biópsias peritoneais¹⁰. A paciente faleceu 5 dias após a cirurgia por complicação tromboembólica. O tumor de ovário esquerdo continha características histológicas compatíveis com a definição do TK como células em anel de sinete, e também características compatíveis com teratoma como gordura, pelos e pequenos nódulos sólidos esbranquiçados na parede¹⁰. Caso 7 (Compilado de 2 casos): 2 casos demonstrando torção de ovário por TK, condição em que o ovário faz uma rotação em torno de seu pedículo, a ponto de obstruir as artérias e/ou veias ovarianas¹¹. Esse evento ocorre com maior frequência em causas benignas de acometimento ovariano e em mulheres jovens, sendo uma apresentação rara no TK¹¹. Dos estudos do tipo retrospectivo, 2 apresentaram estratégias

que podem auxiliar no diagnóstico precoce do TK, viabilizando um tratamento mais efetivo com base na observação de casos pregressos, e 1 discutiu a evolução de 5 casos e seus desfechos. Estudo 1: Foi realizado um estudo observacional com a coleta de dados de pacientes do sexo feminino com câncer gástrico hospitalizadas no Hospital Geral do PLA chinês entre janeiro de 2006 e dezembro de 2017,¹² para avaliar o risco de desenvolvimento de metástase ovariana. O tipo de câncer gástrico isoladamente e os sintomas não ofereciam fundamento suficiente para determinar esse risco. Logo, foi traçada a estratégia de coleta de dados sobre as características do tumor e fatores clínicos relacionados a metástase utilizando análise estatística de regressão logística¹². Os critérios de inclusão contemplavam pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico e metástase ovariana confirmada tendo como etiologia o câncer gástrico¹². Aquelas com outras neoplasias primárias adicionais e outros sítios de metástase que não ovariano e peritoneal foram excluídas, assim como aquelas que já haviam realizado cirurgia ovariana¹². Os dados coletados foram: idade, pontuação do eletrocorticograma, histórico de gravidez, localização do tumor gástrico, tipo Borrmann, tipo Lauren, se a lesão primária continha células em anel de sinete, êmbolos tumorais vasculares, estágio T, estágio N, expressão imuno-histoquímica do receptor de estrogênio (ER)/progesterona receptor (PR)/receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano, antígeno carcinoembrionário sérico (CEA)/antígeno carboidrato 125 (CA125)/CA19-9/CA72-4 e a razão neutrófilo para linfócito (NLR)¹². Aplicados os métodos estatísticos como análise de regressão logística e índices de consistência, sensibilidade e especificidade foram encontrados subsídios que permitiram a criação de um nomograma através de software para prever a probabilidade de desenvolvimento da metástase ovariana¹². Este estudo demonstrou que os fatores de risco associados à metástase ovariana incluem idade \leq 50 anos, mais de seis metástases linfonodais primárias, tipo não intestinal (tipo difuso ou tipo misto) no câncer gástrico, carcinoma de células em anel de sinete, expressão de ER, soro CA125 $>$ 35 U/mL e um NLR $>$ 2,16¹². O nomograma criado por software reúne os fatores de risco e permite o cálculo de uma pontuação que classifica o risco da paciente em desenvolver metástase ovariana com maior precisão¹². Estudo 2: Um estudo retrospectivo realizado no período de 2009 a 2017, em pacientes com câncer colorretal (CCR) e metástase ovariana¹³. Evidenciou a validade da terapia cirúrgica de ooforectomia e seus benefícios na sobrevida global em pacientes selecionados. Foi observado pela análise de estudos pregressos, descritos no mesmo trabalho, que o ovário é um sítio comum de metástase no CCR, e que provavelmente, pela baixa penetração da quimioterapia nesse tipo de metástase, poderia apresentar

um prognóstico pior em relação aos demais tipos¹³. Nesse sentido, foram coletados dados clínico-patológicos de fontes, incluindo notas de progresso, estudos laboratoriais, relatórios de imagem e relatórios de patologia do sistema eletrônico de registro de saúde (Epic Systems, Corporation, Verona, WI)¹³. Aplicadas as análises estatísticas os seguintes resultados foram verificados: metástase ovariana sincrônica ou descoberta no início da doença, ressecção do tumor primário e doença metastática extraovárica limitada são características clínicas que estão potencialmente associadas ao benefício da ooforectomia¹³. Estudo 3: O estudo relata a análise de 5 casos de pacientes com tumor gastrointestinal e metástase ovariana admitidos e acompanhados no Departamento de Hepato-Gastroenterologia do CHU Ibn Rochd em Casablanca¹⁴. O objetivo dos relatos foi alertar a comunidade médica quanto ao manejo e identificação dos casos de TK e a necessidade de exame ginecológico sistemático em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal e vice-versa¹⁴. Os casos assemelham-se pela presença de sintomas gastrointestinais na apresentação clínica, mau prognóstico e sobrevida reduzida, evidenciando a importância da investigação e intervenção terapêutica precoce.

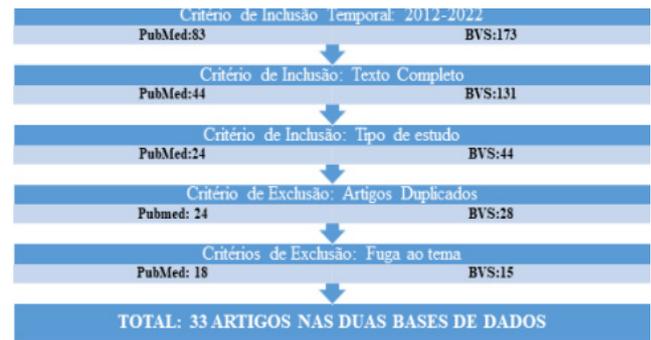


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos nas bases de dados PubMed e BVS:

Tabela 1:

AUTOR	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Sandhu, S. et al.	2012	Tumor de Krukenberg: uma causa rara de torção ovariana.	Relato de caso (n=1)	Apresentação rara de torção de ovário que levou ao diagnóstico de tumor de krukenberg e de seu sítio primário
Laurent, PE. et al.	2014	Apresentação atípica de metástases ovarianas de câncer gástrico.	Relato de caso (n=1)	Paciente com aumento abdominal significativo no último mês e massa abdominopelvica palpável, investigação complementada com exames de imagem que demonstraram metástase ovariana com tumores multiloculados bilaterais de câncer gástrico.

AUTOR	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Vakili, SM. et al.	2014	Um caso de câncer de cólon com metástase de mama e tumor de krukemberg.	Relato de caso (n=1)	Câncer de cólon metastático para ovários e mama simultaneamente.
Company, PV. et al.	2014	Câncer gástrico apresentando-se como tumor de Krukenberg com 22 semanas de gestação.	Relato de caso (n=1)	Quadro clínico de dor epigástrica e náuseas, motivou investigação durante a gestação que levou a descoberta do tumor de krukemberg com 22 semanas, parto prematuro, rompimento da neoplasia e posterior morte materna.
Jaya, PG. et al.	2014	Carcinoma mucinoso ovariano primário com células em anel de sinete - relato de um caso raro.	Relato de caso (n=1)	Células em anel de sinete em tumor mucinoso ovariano primário.
Moghazy, D. et al.	2014	Tumor de Krukenberg apresentando-se como dor nas costas e teste de gravidez de urina positivo: relato de caso e revisão de literatura.	Relato de caso (n=1)	Diagnóstico diferencial de beta-hcg elevado, após descartar gravidez e outras causas mais frequentes, não desconsiderar tumor de krukemberg.
Hiremath, R. et al.	2015	Tumores de Krukenberg Bilaterais Diagnosticados Primariamente por Ultrassonografia Transabdominal - Relato de Caso	Relato de caso (n=1)	Sintomas e massa pélvica palpável inicialmente apontando causa ginecológica, após USG e observação de nódulos hepáticos, suspeição de metástase ovariana com sítio primário gástrico.

AUTOR	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Adama, B. et al.	2015	Ascite e febre em mulheres: não descartar tumor de Krukenberg	Relato de caso (n=2)	Dois casos de tumor de krukenberg que se apresentaram com ascite febril e evolução desfavorável em curto espaço de tempo.
Romeu, M. et al.	2015	Carcinoma adenoneuroendócrino misto de apêndice, entidade rara que pode se apresentar como tumor de Krukenberg: relato de caso e revisão da literatura.	Relato de caso (n=1)	Tumor de Krukenberg inicialmente de primário desconhecido, diagnosticado posteriormente como carcinoma adenoneuroendócrino misto de apêndice, raro.
Suleyman, S. et al.	2015	Tumor de Krukenberg apresentando amenorreia como único sintoma inicial: Relato de caso e revisão da literatura	Relato de caso (n=1)	Sintoma incomum, dentre os mais prevalentes descritos na literatura, como apresentação do tumor de krukenberg.
Takahiro, H. et al.	2015	Síndrome de Pseudo-Meigs causada por um tumor de Krukenberg de câncer gástrico	Relato de caso (n=1)	Paciente com câncer gástrico e sintomas de plenitude abdominal e dispneia, além de derrame pleural volumoso. Após a ooforectomia bilateral os sintomas regrediram, assim como o derrame pleural.
Sun, HD. et al.	2015	Tumor de Krukenberg isolado na gravidez	Relato de caso (n=1)	Gestante com histórico de neoplasia de cólon anterior a gestação e sintomas de dor abdominal durante a gestação. Diagnosticada massa ovariana na USG.

AUTOR	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Mucientes, FH. et al.	2015	Tumor de Krukenberg do ovário associado a teratoma maduro	Relato de caso (n=1)	Teratoma maduro que se apresenta geralmente como tumor benigno, associado a tumor de krukenberg, apresentação incomum.
Fetohi, M. et al	2016	Exoftalmia revelando um tumor de Krukenberg: apresentação de caso e revisão da literatura	Relato de caso (n=1)	Paciente com sintomas inespecíficos inicialmente, com diagnóstico de Tumor de Krukenberg através de exames de imagem, histopatológico e imunohistoquímica.
Kumar, M. et al.	2016	Sangramento vaginal na pós-menopausa como apresentação inicial de câncer gástrico: relato de caso com revisão da literatura sobre fatores prognósticos e tratamento do tumor de krukenberg	Relato de caso (n=1)	Sangramento vaginal em mulher pós- menopausa, raro, como sintoma inicial de Tumor de Krukenberg com sítio primário gástrico
Lee, S. et al.	2016	Câncer gástrico oculto com metástase à distância comprovado por biópsia gástrica aleatória.	Relato de caso (n=1)	Tumor de krukenberg diagnosticado por biópsia aleatória da mucosa gástrica, após a realização de 3 exames de endoscopia negativos
Sajapala, S. et al.	2016	Power Doppler tridimensional com modo silhueta para diagnóstico de tumores ovarianos malignos.	Relato de caso (n=2)	Tecnologia de imagem que permite diferenciar a vasculatura tumoral presente nos tumores primários de ovário da do tumor de krukenberg.
Serrano, DJJ. et al.	2016	Diagnóstico ecográfico dos tumores de Krukenberg. Relato de um caso/diagnóstico ultrassonográfico de tumores de Krukenberg. Um relato de caso	Relato de caso (n=1)	Paciente com histórico de tumor gástrico, 4 anos após a gastrectomia foram detectados tumores ovarianos bilaterais pela USG.

AUTOR	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Montoro, JG. et al.	2017	Hemorragia obstétrica de causa inesperada. Tumor de Krukenberg	Relato de caso (n=1)	Hemorragia obstétrica tendo como causa rompimento de neoplasia ovariana metastática, causa rara em relação as outras causas hemorrágicas esperadas nesse contexto.
Alrajban, WA. et al.	2018	Extensa metaplasia de células de Paneth em tumor de Krukenberg ovariano: relato de caso incomum e revisão de literatura	Relato de caso (n=1)	Tumor de Krukenberg em jovem de 23 anos com metaplasia rara de células de Paneth, proveniente de carcinoma gástrico.
Akepati, NKR. et al.	2018	Ovário de torção, uma apresentação incomum de apêndice de carcinoma detectado no corpo inteiro F-18 2-Fluoro 2-desoxi glicose Tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada	Relato de caso (n=1)	Tumor de Krukenberg apresentando-se como torção de ovário com sítio primário no apêndice.
Lee, TY. et al.	2018	Metástases ovarianas de vesícula biliar mimetizam neoplasia ovariana primária em paciente jovem: relato de caso	Relato de caso (n=1)w	Sintomas inespecíficos de dor abdominal e náuseas há 3 anos, em mulher de 28 anos, tendo como causa tumor de Krukenberg com sítio primário na vesícula biliar

AUTOR	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Liu, AA. et al.	2018	Tumor de Krukenberg raro decorrente de um adenocarcinoma primário do intestino delgado	Relato de caso (n=1)	Sintomas gastrointestinais, com endoscopia e colonoscopia negativos. Diagnóstico intra-operatório
Rosu, GA. et al.	2019	Um caso raro de tumor ovariano sincrônico: relato de caso clínico e revisão de literatura	Relato de caso (n=1)	Paciente com duas massas ovarianas, uma como diagnosticada como cistadenocarcinoma seroso papilar primário e a outra metástase ovariana de câncer colorretal.
Pongsuvareeyakul, AT. et al.	2019	Carcinoma primário de células em anel de sinete com diferenciação neuroendócrina surgindo em tumor mucinoso borderline do ovário	Relato de caso (n=1)	wCélulas em anel de sinete em tumor mucinoso ovariano primário.
Montacer, KE. et al.	2019	Tumor de Krukenberg: cerca de 5 casos	Estudo retrospectivo descritivo (n=5)	Quadros insidiosos e desfechos fatais em pacientes com tumor de krukenberg com idade média de 42 anos.
Li, SQ. et al.	2020	Estabelecimento e validação de um nomograma para prever o risco de metástase ovariana em câncer gástrico: com base em uma grande coorte.	Estudo de coorte retrospectivo (n=1696)	Nomograma para diagnóstico precoce e tratamento, tendo em vista o mau prognóstico dos tumores ovarianos metastáticos.
Ursem, C. et al.	2020	Características clinicopatológicas e impacto da ooforectomia para metástases ovarianas de câncer colorretal.	Estudo retrospectivo (n=108)	Efeitos do diagnóstico e tratamento precoce na metástase ovariana de câncer colorretal.

AUTOR	ANO	TÍTULO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Rosado, FM. et al.	2021	Tumor de Krukenberg como achado incidental em gravidez a termo: relato de caso	Relato de caso (n=1)	Paciente grávida, com sangramento na 13ª semana de gestação e sintomas mascarados pelo estado gravídico, na USG de rotina (25 semanas) foram identificados ovários aumentados bilateralmente.
Kim, C. et al.	2021	Câncer de vesícula biliar metastático para o ovário apresentando-se como câncer primário de ovário: relato de caso	Relato de caso (n=1)	Carcinoma ovariano metastático raro decorrente de adenocarcinoma de vesícula biliar.
Gaur, NK. et al.	2021	Obstrução Intestinal por Tumores Gigantes de Krukenberg Bilateral Síncrono de Origem Colorretal	Relato de caso (n=1)	Quadro de obstrução intestinal por compressão do cólon descendente por tumores de krukenberg bilaterais.
Sakio, R. et al.	2021	Tumor de Krukenberg metacrônico de adenocarcinoma em divertículo de Meckel: relato de caso	Relato de caso (n=1)	Metástase ovariana proveniente de adenocarcinoma de Divertículo de Meckel, dois anos após a cirurgia.

Fonte. Autores 2023

Fisiopatologia

O tumor de Krukenberg é uma metástase ovariana rara proveniente de tumores em diferentes órgãos, sendo 90% originado do trato gastrointestinal. Desses 90%, 70% tem sítio primário derivado do estômago. Caracteriza-se histologicamente pela presença de neoplasia ovariana infiltrativa com células em anel de sinete ricas em mucina (mucossecretoras) e presença do envolvimento estromal ou apenas a proliferação sarcomatoide do estroma ovariano, e ocorre, na maioria das vezes, bilateralmente. A via de disseminação mais comum, principalmente se originado no estômago, é a via linfática retrógrada, ou seja, as células tumorais migram para os linfonodos situados à volta do estômago e formam pequenos êmbolos que acabam bloqueando o sistema linfático, e, pelo refluxo, alcançam a linfa para-aórtica e pélvica; pelo fato dos ovários serem muito bem vascularizados, essas células se depositam neste órgão com muita facilidade. Além disso, existem as vias de disseminação direta (transperitoneal) e hematogênica. O CA 125 é um marcador tumoral que desempenha importante papel na detecção precoce das metástases ovarianas, no acompanhamento e até mesmo no prognóstico, sendo a sobrevida do paciente inversamente proporcional ao nível de CA 125. Ademais, na imunohistoquímica observamos uma imunopositividade para citoqueratina 20 (CK20) e negativa para citoqueratina 7 (CK7).

Epidemiologia

Em relação as metástases ovarianas, há uma incidência de 5 a 15%, em comparação aos demais tumores malignos do ovário. Dentre o percentual das metástases ovarianas, há um subtipo que se situa, majoritariamente, no trato gastrointestinal como sítio primário, o tumor de krukenberg¹³. Nesse contexto, vale ressaltar os principais sítios acometidos por esse subgrupo, sendo o estômago, em 70% dos casos, o mais acometido, além do cólon e mama, em 25% dos diagnósticos¹³. Logo, o câncer primário está localizado em 90% dos casos no trato gastrointestinal, incluindo 70% de origem gástrica, 14% no cólon, 5% pancreático-biliar e 1% apêndice²⁷. Diante dessa perspectiva, cabe a abordagem sobre a incidência do câncer gástrico, como a quarta doença maligna mais comum e o segundo tipo de neoplasia que mais mata em todos os países, uma vez que, é o principal sítio primário do tumor de krukenberg. Nesse sentido, a Coreia do Sul é o país com a maior prevalência de casos de tumor de krukenberg, pois, é nesse mesmo local onde encontramos o câncer gástrico como o segundo tipo de tumor mais presente e o terceiro maior causador de mortes²⁹. No Japão, o CA gástrico foi sítio primário em, aproximadamente, 69-72% dos

diagnósticos²⁹. Além desses locais já citados, a presença do tumor de krukenberg na Europa teve participação de 15% em relação as demais neoplasias ovarianas²⁹. Vale salientar os sítios primários mais comuns nessa região, sendo o TGI em 39% dos casos, a mama em 28% e endométrio em 20%²⁹. Portanto, é visível que os locais com maior incidência de diagnóstico de tumor de krukenberg estão diretamente relacionados com a presença de câncer gástrico, sendo eles: Coreia, Japão e China¹⁸. Entre todas as neoplasias ovarianas registradas, o tumor de krukenberg compõem cerca de 1 a 2%¹⁴. É importante ressaltar que a faixa etária média de diagnóstico é feito com 45 (quarenta e cinco anos) de idade¹⁴. Além disso, em relação as mulheres grávidas, o câncer de ovário corresponde entre 2,8 a 11 por 100.000 gravidezes, contudo, o tumor de krukenberg tem participação desse percentual total citado de apenas 1 a 2%¹⁴. De modo geral, a prevalência estimada dos tumores de krukenberg é de 0,16 por 10.000 por ano²¹. Dessa maneira, a maior porcentagem dos pacientes (57%) que tem o diagnóstico de tumor de krukenberg, possuem entre 45 a 50 anos, porém, mulheres com menos de 40 anos que recebem esse diagnóstico constituem 43% do total¹⁷. Conclui-se que, a idade com a maior incidência para o tumor de krukenberg é de, aproximadamente, 42 anos. Porém, ainda é possível ser estabelecido diagnósticos com extremos, sendo a menor idade 25 e a maior 61²⁷.

Quadro Clínico

O quadro clínico do Tumor de Krukenberg é semelhante ao dos tumores primários de ovário, sendo a dor e distensão abdominal, os sintomas típicos da doença. Isso acontece devido ao envolvimento dos ovários e ao acúmulo de massa¹⁴, visto que essas massas ovarianas tendem a ser bilaterais e muitas vezes grandes²⁵. Perda de apetite e a consequente perda de peso também são manifestações comuns do TK, assim como de outros tumores. No início, esses sinais e sintomas são insidiosos, ficando mais evidentes com o crescimento e infiltração do tumor. Além disso, aproximadamente metade dos casos de TK apresenta ascite, embora seja identificada em estágios mais avançados¹⁸.

Existem também, manifestações clínicas que não apresentam relação com a presença da massa tumoral, e sim com a desregulação da produção hormonal, como hirsutismo e virilização²⁰. Irregularidades menstruais, como sangramento uterino anormal ou alterações da duração menstrual, podem ser observadas com menos frequência, sendo consequência da superprodução de hormônios devido à reação do estroma ovariano causada por células tumorais⁸. Devido a sua etiologia primária mais frequente, sintomas gastrointestinais também

estão presentes no seu quadro clínico, embora a maioria seja inespecíficos, é importante destacar náuseas, vômitos, dispepsia e constipação intestinal como os mais comuns, que eventualmente estão erroneamente relacionados à gravidez³¹.

Conclusão

Após análise dos artigos selecionados fica claro a importância de haver atenção dos profissionais de saúde às manifestações clínicas gerais e também ginecológicas apresentadas pelos pacientes que são diagnosticados com neoplasias do trato gastrointestinal (TGI). Apesar de ser um condição rara, a suspeita clínica e o diagnóstico precoce mostraram-se importantes no prognóstico e sobrevida das pacientes acometidas pelo TK. Diante disso, durante o estadiamento, seguimento e follow-up dessas pacientes é importante se atentar as alterações encontradas na USG e, se necessário, na Tomografia Computadorizadas de pelve, uma vez que massas anexiais podem ser encontradas durante o diagnóstico ou tratamento. Essa atenção e cuidado é essencial para promover a qualidade de vida, boa assistência e possivelmente aumentar a expectativa de vida. Desse modo, é fundamental que o médico sistematize a investigação de metástases ovarianas frente a tumores do TGI e, assim, viabilize a qualidade de vida e redução de possíveis danos as pacientes.

Referências

- Fetohy M, Errarhay S, Bazine A, Namad, T. Exophthalmos Revealing a Krukenberg Tumor: A Case Presentation and Review of the Literature. *Case Reports In Oncology*. 2016; 9(2): 409-414
- Rosu GA, Furu GO, Ionescu CA, Dimitriu MCT, Neacsu A, Ioan RG, et al. A rare case of synchronous ovarian tumors: clinical case report and literature review. *RJME (Romanian Journal of Morphology & Embryology)*. 2019; 60(4): 1365-1370
- Aziz M, Killeen RB, Kasi A. Krukenberg Tumor. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
- Kubecek O, Laco J, Spacek J, Petera J, Kopechý J, Kubecková A, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2017; 34(1): 295-307
- Medeiros DN, Ribeiro JFS, Trajana LA da SN. Psicose induzida por drogas recreativas: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2021; 10(2): 1-14
- Kumar M, Kumar A, Maroules M, Abrina V, Kumar V. Postmenopausal vaginal bleeding as initial presentation of gastric cancer: a case report with literature review of prognostic factors and treatment of krukenberg tumor. *Annals of Translational Medicine*. 2016; 4(4): 84
- Co PV, Gupta A, Attar BM, Demetria M. Gastric cancer presenting as a krukenberg tumor at 22 weeks gestation. *Journal of Gastric Cancer*. 2014; 14(4): 275-278
- Sahin S, Karatas F, Hacioglu B, Aytakin A, Imamoglu I, Koseoglu N, et al. Krukenberg tumor presenting with amenorrhea as the sole initial symptom: Case report and review of the literature. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2015; 11(4): 1024
- Horimatsu T, Miyamoto S, Mashimo Y, Okabe H, Mikami Y, Chiba T, et al. Pseudo-Meigs syndrome caused by a Krukenberg tumour of gastric cancer. *Internal Medicine*. 2015; 54(20): 2595-2597
- Mucientes FH, Mucientes PB, Heredia FM, Ojeda SM, Villanueva JG, Correa LS, et al. Tumor de Krukenberg del ovario asociado a teratoma maduro / Krukenberg tumor of the ovary associated with mature teratoma. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2015; 80(1): 65-71
- Sandu S, Arafat O, Patel H, Lall C. Krukenberg tumor: a rare cause of ovarian torsion. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2012; 2(1): 1-4
- Akepati NKR, Sudhir R, Murthy S, Abubakar ZA. Torsion Ovary, an Unusual Presentation of Carcinoma Appendix Detected in Whole-Body F-18 2-Fluoro 2-deoxy Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 33(4): 331-333
- Laurent PE, Coudray AJ, Piana JT, Mahjoub RV, Riera FMM, Sarran A. Atypical presentation of ovarian metastases of a gastric cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014; 95(1): 87-89
- Rosado FM, Isaac ON, Marrón AE, Arjona KL, Martínez FD. Krukenberg tumor as an incidental finding in a full-term pregnancy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021; 15(1): 304
- Alrajban WA, Khubrani RA, Almaki MS, Amassri A, Alrikabi AC. Extensive Paneth cell metaplasia in an ovarian Krukenberg tumor: report of an unusual case and literature review. *Journal of Surgical Case Reports*. 2018; 12(1): 1-3
- Kim C, Hu YH, Lee K, Lee HA, Lee DH, Ouh YT. Metastatic gallbladder cancer to the ovary presenting as primary ovarian cancer: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021; 15(1): 413
- Vakili SM, Sharbatdaran M, Noorbaran A, Siadati S, Moslemi D, Shafahi S. A case of colon cancer with breast metastasis and krukenberg tumor. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cells Research*. 2014; 8(1): 46-50
- Gaur NK, Shaikh O, Vijayakumar C, Kumbhar U, Ganesh RN. Intestinal Obstruction Due to Giant Bilateral Krukenberg's Tumors Synchronous of Colorectal Origin. *Cureus*. 2021; 13(3): 1-5
- Shiono S, Saito T, Fujii H, Arakawa A, Nakamura T, Yao T. A case of Krukenberg carcinoma metastasized from colon cancer resembling mucinous cystadenocarcinoma of the ovary. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2013; 7(1): 394-401
- Co PV, Gupta A, Attar BM, Demetria M. Gastric cancer presenting as a krukenberg tumor at 22 weeks' gestation. *Journal of Gastric Cancer*. 2014; 14(4): 275-278
- Hiremath R, Padala KP, Mahesh, Gowda G, Pailoor A. Bilateral Krukenberg Tumours Diagnosed Primarily by Transabdominal Sonography-A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015; 9(12): 1-3
- Lee TY, Wang CW, Chen TW, Chan DC, Liao GS, Fan HL. Ovarian metastases from gallbladder mimics primary ovarian neoplasm in young patient: a case report. *BMC Research Notes*. 2018; 11(1): 185
- Pongsuvareeyakul T, Charoenkwan K, Suprasert P, Khunamornpong S. Primary signet ring cell carcinoma with neuroendocrine differentiation arising in mucinous borderline tumor of the ovary. *Gynecologic Oncology Reports*. 2019; 31(1): 1-4
- P JG, R VC, P KM, Narasimhan L. Primary ovarian mucinous carcinoma with signet ring cells - report of a rare case. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014; 8(6): 12-13
- Liu AAC, Chen CH, Liu WM, Chang CW. A rare Krukenberg tumor arising from a primary adenocarcinoma of the small intestine. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018; 57(2): 319-322.
- Sakio R, Ito H, Ota G, Tahara M, Yano T, Koinuma K, et al. Metachronous Krukenberg tumor from adenocarcinoma in a Meckel's diverticulum: a case report. *Journal of Surgical Case Reports*. 2021; 8(1): 1-4.
- Montacer KE, Haddad F, Kharbachi FZ, Mohammed T, Hiiwa W, Ballebah A, et al. Tumeur de Krukenberg: à propos de 5 cas. *PanAfrican Medical Journal*. 2019; 34(1): 1-6

- 28.García JM, Olivares MC, Navia AC, Saña JL, Fraile, JRR. Unexpected obstetric haemorrhage. Krukenberg tumour. / Hemorragia obstétrica de causa inesperada. Tumor de Krukenberg. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2017; 64(8): 427-486
- 29.Lee SH, Lim KH, Song SY, Lee HY, Park SC, Kang CD. Occult gastric cancer with distant metastasis proven by random gastric biopsy. World Journal of Gastroenterology. 2016; 22(16): 4270-4274
- 30.Sajapala S, AboEllail MAM, Tanaka T, Nitta E, Kanenishi K, Hata T. Three-dimensional power Doppler with silhouette mode for diagnosis of malignant ovarian tumors. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2016; 48(1): 806-808
- 31.Berthé A, Diop MM, Bentefouet L, Ba PA, Faye FA, Touré PS, et al. Ascite fébrile chez la femme, ne pas méconnaître une tumeur de Krukenberg. The Pan African Medical Journal. 2015; 21(1): 1-6
- 32.Romeo M, Quer A, Tarrats A, Molina C, Radua J, Manzano JL. Appendiceal mixed adenoneuroendocrine carcinomas, a rare entity that can present as a Krukenberg tumor: case report and review of the literature. World Journal of Surgical Oncology. 2015; 13(1): 1-6.
- 33.Moghazy D, Al-Hendy O, Al- Hendy A. Krukenberg tumor presenting as back pain and a positive urine pregnancy test: a case report and literature review. Journal of Ovarian Research. 2017; 7(36): 1-4
- 34.Li SQ, Zhang KC, Li JY, Liang WQ, Gao YH, Qiao Z, et al. Establishment and validation of a nomogram to predict the risk of ovarian metastasis in gastric cancer: Based on a large cohort. World Journal of Clinical cases. 2020; 8(19): 4331-4341
- 35.Ursem C, Zhou M, Paciorek A, Atreya CE, Ko AH, Venook A, et al. Clinicopathologic Characteristics and Impact of Oophorectomy for Ovarian Metastases from Colorectal Cancer. The Oncologist. 2020; 25(7): 564-571
- 36.Dávalos JJS, Cadena RM, Pinos MR. Diagnóstico ecográfico de los tumores de Krukenberg. Reporte de un caso / Ultrasound diagnosis of Krukenberg tumors. A case report. Clínica e investigación em ginecologia y obstetrícia. 2014; 43(1): 38-42
- 37.Sun HD, Hsiao SM, Wen KC, Wang PH. Isolated Krukenberg tumor in pregnancy. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015; 54(2): 211-212