



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia I

Tumores de Krukenberg

Uma reflexão com dois séculos de evolução

Mariana Sofia Ribeiro Casimiro

JULHO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia I

Tumores de Krukenberg

Uma reflexão com dois séculos de evolução

Mariana Sofia Ribeiro Casimiro

Orientado por:

Dr^a Margarida Ivo

JULHO'2018

Resumo

O Tumor de Krukenberg é uma metástase ovárica que, segundo a OMS, apresenta as seguintes características: envolvimento do estroma, presença de células neoplásicas em anel de sinete produtoras de muco e proliferação sarcomatóide do estroma ovárico. Este tumor pode ter origem em diferentes órgãos: tiróide, mama, trato gastrointestinal, bexiga, pâncreas e trato genital feminino. É mais frequentemente originário do trato gastrointestinal, sobretudo do estômago. Tem uma incidência de 0,000082 a 0,000164% na população portuguesa e corresponde a 30 a 40% dos tumores secundários do ovário. Uma das suas características é a bilateralidade das metástases (70 a 80% dos casos). O prognóstico destes doentes é desfavorável por ser habitualmente diagnosticado em estádios avançados da doença. Existem vários factores que condicionam o prognóstico nomeadamente, o local de origem, a sincronicidade, a presença de ascite, a disseminação peritoneal, a extensão do tratamento cirúrgico. O diagnóstico destes tumores é muitas vezes um achado. Faz-se normalmente através da clínica e dos exames complementares de diagnóstico. A cura é muito rara e o seu tratamento visa sobretudo o aumento da esperança média de vida e a melhoria da qualidade de vida. Consiste no tratamento cirúrgico (citoredução máxima) e quimioterapia adjuvante (sistémica e eventualmente intraperitoneal).

Palavras-chave:

Tumor de Krukenberg; metástases ováricas; manifestações clínicas; marcha diagnóstica; tratamento

O Trabalho Final exprime a opinião do aluno e não da FML.

Abstract

Krukenberg tumor metastasizes to the ovary and, according to the WHO, has the following characteristics: stromal involvement, presence of signet-ring cells producing mucus and sarcomatoid proliferation of the ovarian stroma. This tumor is originated in different organs: thyroid, breast, gastrointestinal tract, bladder, pancreas, and female genital tract, most often originating from the gastrointestinal tract, mainly from the stomach. It is a tumor that appears in about 0.000082 to 0.000164% in the Portuguese population and corresponds to 30 to 40% of the secondary tumors of the ovary. One of its characteristics is the bilaterality of metastases, which occurs in 70 to 80% of cases. The prognosis of these patients is poor since the diagnosis is only obtained in advanced stages of the disease. There are several factors that modify the prognosis of these patients, namely the place of origin, synchronicity, the presence of ascites, peritoneal dissemination, metastectomy and surgical cytoreduction. The diagnosis of these tumors is made based on clinical history, objective examination, imaging, tumor markers, endoscopic methods, histopathology and immunohistochemistry. Its treatment aims to increase the life expectancy of these patients and consists of cytoreductive surgery, bilateral oophorectomy and may be associated with systemic and intraperitoneal chemotherapy.

Key-words:

Krukenberg tumour; Ovarian metastases; Clinical characteristics; Diagnosis; Treatment

The Final Paper expresses the opinion of the student and not of the FML.

Abreviaturas

TK – Tumor de Krukenberg

TSO - Tumor secundário do ovário

TPO – Tumor primário do ovário

CaO – Cancro do Ovário

TC – Tomografia Axial Computorizada

Eco – Ecografia

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

HC - História Clínica

EO – Exame Objetivo

ECD - Exames complementares de diagnóstico

EDA- Endoscopia Digestiva Alta

5-FU- 5-Fluorouracilo

Índice

Introdução	7
Incidência	8
Tumores de Krukenberg.....	8
Vias de Metastização.....	10
Metastização Preferencial	11
Manifestações Clínicas.....	12
Diagnóstico Diferencial.....	12
Imagiologia	13
Os marcadores tumorais	13
Métodos Endoscópicos.....	13
Histopatologia	14
Imunohistoquímica.....	15
Tratamento	16
Marcha Diagnóstica	18
Conclusão	21
Agradecimentos.....	21
Bibliografia	22

Introdução

Os Tumores de Krukenberg (TK) foram descritos inicialmente em 1896 por Friedrich Krukenberg, como um novo tipo de tumor primário do ovário “fibrossarcoma ovarii mucocellulare carcionamtodes”. Cinco anos mais tarde, a natureza metastática deste tumor foi revelada por Kraus, provavelmente o primeiro homem a utilizar o hipónimo “Tumor de Krukenberg”.¹ De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o TK deve conter três características histológicas: envolvimento do estroma, presença de células neoplásicas em anel de sinete produtoras de muco e proliferação sarcomatóide do estroma ovárico.²

Inicialmente pensava-se que estes tumores tinham realmente origem em órgãos do aparelho digestivo. Em 1902, Schlagenhauser estabeleceu a origem primária destes tumores em vários órgãos: tireoide, mama, estômago, bexiga, pâncreas, cólon, recto e trato genital feminino.³

O TK é uma entidade rara em Portugal, com uma incidência de 0,000082 a 0,000164%. O prognóstico destes doentes é reservado, não só porque na altura em que ocorre o diagnóstico este tumor já se encontra num estadio muito avançado, mas também porque existem outras variáveis que condicionam o seu mau prognóstico. Estes tumores têm sido objecto de investigação pois ainda não são verdadeiramente conhecidos. Existem poucos estudos clínicos publicados na literatura, de acordo com a baixa incidência desta patologia.

As vias e os mecanismos de metastização preferencial são tópicos essenciais para conhecermos este tumor e para conduzirmos a marcha diagnóstica e a terapêutica da melhor forma. O avanço científico em relação ao diagnóstico e tratamento destas doentes só será possível se tivermos estudos clínicos com amostras suficientemente abrangentes e representativas, tanto a nível observacional como experimental.

Os objetivos centrais deste trabalho consistem na realização de uma revisão dos conteúdos publicados até hoje sobre os TK e na elaboração de uma marcha diagnóstica simples e esquematizada na abordagem das doentes com suspeita desta patologia. Foi feita uma revisão limitada a uma selecção de artigos de revistas internacionais com reconhecido fator de impacto e guidelines, referenciadas neste trabalho.

Incidência

Apesar dos TK serem, provavelmente, os tumores secundários dos ovários (TSO) mais conhecidos, constituem apenas 30 a 40 % de todos os tumores metastáticos do ovário. Deste modo, este conceito pode ser mal interpretado levando à definição errada de TK como qualquer tipo de lesão metastática nos ovários.^{1,4,5} Os TSO correspondem a 10 a 25 % de todos os tumores malignos do ovário.¹ O TK corresponde a 1 a 2% de todos os tumores do ovário.⁵ De acordo com os últimos dados disponíveis (European Cancer Observatory – 2012), a taxa de incidência padronizada do cancro do ovário (CaO) foi de 8,2/100.000 mulheres, cerca de 0,0082%, na população portuguesa.⁶ Sendo assim, a incidência do TK é de 0,000082 a 0,000164% em Portugal.

Em 70% dos casos TK, a localização preferencial do tumor primário é o estômago. Em 35% das doentes com TK, o diagnóstico de tumor primário digestivo precede o diagnóstico de metastização ovárica.^{3,7,8} As metástases ováricas são geralmente bilaterais (70% a 80% dos casos^{3,4,7,9}) e estão presentes em 8 a 16% dos doentes com carcinoma do trato gastrointestinal.³ Os TK são mais comuns em mulheres pré-menopausa (75.78%) do que em mulheres pós-menopausa.⁵

Tumores de Krukenberg

A informação acerca da incidência dos TSO varia muito entre estudos, o que pode ser explicado pela distribuição geográfica, pela idade dos doentes, pelos métodos laboratoriais utilizados e pela experiência dos profissionais que avaliam as amostras. Os locais de origem dos TSO são: mama, cólon, estômago, intestino delgado, apêndice, trato biliar, fígado, pulmão, endométrio, colo uterino, Trompas de Falópio, ovário contralateral e origens indeterminadas.^{1,10,8} A diferença na incidência das metástases ováricas pode ser explicada pela variação de fatores como a distribuição geográfica (grande incidência de neoplasia gástrica no Japão), grupo etário, experiência dos profissionais de saúde que fazem as avaliações laboratoriais e os métodos usados no diagnóstico.⁸

A distinção entre um tumor primário do ovário (TPO) e TSO é obrigatória pois implica terapêutica e prognóstico diferentes. Neste ponto, a imunohistoquímica tem um

papel essencial permitindo não só distinguir um TPO de metástases ováricas, bem como sugerindo o local primário destas metástases.⁸

Em exames imagiológicos como a Ecografia (Eco) e a Tomografia Axial Computorizada (TC), os TK são mais frequentemente apresentados como uma massa sólida com uma porção intratumoral quística, quando comparados com tumores malignos primários quísticos de origem ovárica.⁸ A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) parece ter maior especificidade do que a TC para identificar e diferenciar TK de TPO. A identificação de componentes sólidos hipointensos em massa ováricas em imagens de RMN na ponderação T2 parece ser característica de TK, mas este aspeto não é específico.¹⁰

O prognóstico de pacientes com TSO é geralmente pobre devido ao estadio avançado da doença no momento do diagnóstico¹¹ e com pior sobrevivência dos doentes comparativamente com a dos doentes com TPO. O prognóstico dos doentes com tumor metastático do ovário com origem no trato genital é significativamente melhor do que o dos doentes com tumor primário originário de outros órgãos.¹¹ Nos primeiros, após ressecção cirúrgica macroscopicamente completa do tumor, a sobrevivência a 5 anos é de 47 % enquanto que nos segundos é de 10 a 36 %. Em doentes com TPO a sobrevivência a 5 anos é de 40 a 50 %, superior à dos doentes com metástases ováricas de tumores não ginecológicos submetidos a cirurgia^{8,12,13,14}. O prognóstico de doentes com TSO é consideravelmente melhor, se o tumor de origem já tiver sido diagnosticado previamente, do que em casos em que o tumor secundário é o primeiro a ser encontrado.⁷

Alguns fatores de prognóstico foram identificados, nomeadamente o nível de antigénio cancerígeno (CA125) no sangue^{7,15}, idade de diagnóstico do TSO, tamanho do TSO pré-operatório⁷, origem do TPO¹, presença de disseminação peritoneal¹, extensão da cirurgia citoreduzora¹⁶, tumor unilateral vs bilateral¹. A idade média dos doentes na altura do diagnóstico de metástases ováricas de tumor gástrico é de 46,5 a 48 anos^{15,5}, enquanto que no caso de metástases ováricas de carcinoma intestinal e de TPO ronda os 51 anos e 51,6 anos¹⁵, respetivamente. Podemos concluir que a média de idades dos doentes em que surge diagnóstico do TK é inferior à média de idades do diagnóstico da metastização intestinal e do TPO. Para além disto, existe uma associação das mutações do gene da família SMAD4 e da lisina metiltransferase 2D (KMT2D) à redução da sobrevivência dos doentes com metástases ováricas com origem em carcinomas coloretais.¹ A pesquisa desta mutação somática pode ser um importante factor de prognóstico. Alguns estudos

que indicam como fatores de prognóstico dos TK o local de origem, a sincronicidade, a presença de ascite, disseminação peritoneal e extensão do tratamento cirúrgico.

Os TK com origem na mama apresentam a maior esperança média de vida (31 meses), sendo seguidos pelos coloretais (21,5 meses). O prognóstico destes tumores originários no estômago é pior (11 meses). O prognóstico dos doentes com tumores gástricos de estadio avançado é pior do que o dos doentes com tumores coloretais com o mesmo estadio e para além disso, os doentes com TK de origem gástrica apresentam pior estado geral associado a anemia severa.¹⁷ O cancro da mama está, normalmente, associado a melhor prognóstico comparativamente aos tumores do trato gastrointestinal. As metástases ováricas síncronas apresentam-se como um fator de risco independente, associado a pior prognóstico.^{5,17}

A invasão peritoneal pélvica e a presença de ascite são fatores de mau prognóstico. A presença de ascite é um factor de prognóstico independente, sendo a sobrevivência dos doentes sem ascite significativamente superior comparativamente à dos doentes com ascite (esperança média de vida 23 vs 13 meses, respetivamente)^{5,17}.

Ao longo dos anos têm sido realizados vários estudos com o objetivo de concluir se a ressecção cirúrgica das metástases dos TK aumenta a esperança média de vida. Estes estudos têm vindo a corroborar a teoria de que a metastectomia deve ser realizada em doente com TK. Quando são comparados dois grupos de doentes com TK, os primeiros submetidos a metastectomia e os segundos não submetidos a metastectomia, a esperança media de vida é de 19 meses e de 13,5 meses, respetivamente, em tumores síncronos e de 24,6 meses e 14,3 meses em tumores metacronos¹⁷. A metastectomia melhora o prognóstico de doentes com TK. A citoredução cirúrgica associada à remoção das metástases tem assim um papel essencial no aumento da esperança média de vida.⁵

Vias de Metastização

As vias de disseminação metastática diferem entre os vários tumores e os mecanismos exatos permanecem por esclarecer. Em muitos tumores a via de disseminação é simultaneamente hematogénica e linfática, noutros é predominante uma ou outra.

O número de casos de metastização por via hematogénica de tumores do colon para o ovário é muito superior ao da metastização de tumores do estômago para o ovário. Este mecanismo foi estudado com o auxílio de métodos de imunohistoquímica e pensa-se ter

por base a maior vascularização do colon em toda a sua área e maior número e volume de vasos sanguíneos envolventes, quando comparado com o estômago.^{11,18}

Pelo contrário, a invasão linfática parece ser a preferencial no caso dos tumores gástricos. Existem várias explicações para este caso. Em primeiro lugar, existe um plexo linfático mucoso e submucoso muito desenvolvido no estômago que permite uma metastização rápida até nas fases mais iniciais da doença. Por outro lado, a curta distância entre a cisterna de Pecquet e o sistema linfático gástrico fornece às células gástricas uma via de metastização, através da cisterna de Pecquet e tronco linfático urogenital, que drena os ovários. Para além disto, a infiltração dos gânglios linfáticos retroperitoneais por células tumorais gastrointestinais pode conduzir a obstrução dos vasos linfáticos e, conseqüentemente à passagem do fluxo linfático para os ovários em sentido retrogrado.^{11,19}

A disseminação transperitoneal, que corresponde à via de disseminação mais frequente dos TPO, não apresenta um papel major na disseminação de células tumorais para o ovário. Um factor a favor desta afirmação é, na maioria dos casos, a cápsula ovárica encontrar-se lisa e regular, sem depósitos tumorais. É claro que, em estádios mais avançados, principalmente a nível dos tumores gastrointestinais, pode ocorrer uma combinação de várias vias de disseminação.^{11,19}

Metastização Preferencial

Existe uma questão muitas vezes colocada, relacionada com a razão pela qual determinados tumores têm tendência para metastizar para locais específicos. O mecanismo molecular responsável por este fenómeno nos TK é deveras complexo e ainda se encontra em investigação. Vários mecanismos foram discutidos até hoje: atração e adesão de células tumorais a órgãos específicos, sobrevivência das células tumorais no local de metastização, angiogénese e nichos pré-metastáticos. Para além disto, estudos recentes sugerem que a perda de miRNAs específicos pode estar envolvida nos fenómenos de organotropismo, fornecendo vantagens específicas a células cancerígenas para órgãos alvo. Para simplificar, este fenómeno pode ser entendido como a presença de propriedades moleculares intrínsecas nas células tumorais do órgão primário e características específicas do microambiente do local metastático. A combinação destes marcadores moleculares específicos dão-nos uma forte probabilidade de prever o local

metastático. Muitos destes marcadores metastáticos já foram associados a metastização para o cérebro, pulmões e osso a partir da mama e do pulmão. Infelizmente isto ainda se encontra em estudo para a metastização no ovário.^{20,21,22}

O estudo de marcadores moleculares poderá contribuir, no futuro, para o desenvolvimento de novas esquemas de follow-up e eventualmente terapêutica adjuvante para estes doentes.

Manifestações Clínicas

Como a maioria dos TSO só apresentam manifestações clínicas quando atingem uma dimensão elevada, é frequente os doentes chegarem à consulta com um estadio avançado de doença. 70% dos doentes apresentam sintomas inespecíficos aquando do diagnóstico e as manifestações clínicas mais frequentes são de origem abdominal (27%) ou ginecológica (24%) e incluem dor abdominal (42%), hemorragias pós-menopausa (18%), perda de peso (6%) e aumento do volume abdominal (15%).^{7,23} A ascite é encontrada em cerca de 39% dos casos, o que é menos comum do que no momento do diagnóstico de um TPO.^{1,18}

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico entre um TPO e um TSO, é essencial para estabelecer o tratamento dirigido apresentando um prognóstico bastante diferente.⁷ Deve passar pela avaliação física, analítica, imagiológica e endoscópica.⁶ A histopatologia, especificamente a imunohistoquímica, é o único método verdadeiramente fiável no diagnóstico diferencial entre TPO e TSO.¹

Os TSO são geralmente de menores dimensões do que os TPO e contêm massas quísticas.⁷ No entanto, quando são provenientes de tumores do trato gastrointestinal, tendem a ter dimensões maiores podendo ser confundidos com os TPO.⁸ A bilateralidade é mais frequente em TSO (mais de 68% dos casos). A tendência para metastização bilateral nos ovários é ainda superior nos de origem gástrica (mais de 80% dos casos).¹⁹ Ao contrário das metástases dos tumores da mama, estômago e apêndice que tendem a

ser bilaterais, as provenientes do carcinoma coloretal tendem a ser unilaterais.²⁴ A bilateralidade das metástases está associada a piores prognósticos.¹⁵

Imagiologia

A TC tóraco-abdomino-pélvica com contraste endovenoso, a Eco e a RMN são os principais métodos imagiológicos utilizados, embora nenhum se tenha mostrado realmente fiável na distinção entre um TPO e um TSO. Quando analisado através da Eco e da RMN, o TPO é mais frequentemente multifocal do que o TSO.¹⁰ A PET/TC não foi considerada superior à TC na distinção entre um TPO e um TSO, não sendo deste modo um método recomendado de rotina para diagnóstico diferencial entre estes dois tumores.¹

Os marcadores tumorais

Níveis elevados do CA 125 podem ser encontrados em 80% das mulheres com tumores primários epiteliais do ovário e em 70% das mulheres com TSO, não sendo por isso um biomarcador muito útil nesta distinção.²⁵ O rácio CA 125 / CEA pode ter utilidade clínica na distinção de TPO e TSO de origem coloretal. A combinação de uma massa tumoral complexa com projeções papilares presentes na Eco com um nível de CA 125 superior a 170U/ml apresentam um elevado valor preditivo positivo (95,7%) para TPO. Para além disto, níveis elevados pré-operatórios de CA 125 e CA 19-9 são indicadores de mau prognóstico.^{7,25}

Para alguns autores estes marcadores não têm utilidade no diagnóstico de TSO, mas auxiliam no follow-up destes doentes, nomeadamente na resposta ao tratamento.¹⁹

Métodos Endoscópicos

Em países em que a incidência de tumores gástricos e coloretais é alta, a avaliação endoscópica deve ser considerada como um dos primeiros métodos diagnósticos do tumor primário (desconhecido) com metastização ovárica, a menos que a investigação histopatológica oriente para outra origem.¹

Histopatologia

Perante tumores ováricos, as características a favor de metastização são: massas de pequenas dimensões (inferiores a 10-12cm), a bilateralidade, o envolvimento ganglionar e a presença de tumor na superfície do córtex ovárico.²³

A nível histológico é possível associar algumas características a cada localização primária.⁸ As células mucosas de adenocarcinoma são as mais frequentemente encontradas.²⁶

No caso do carcinoma da mama metastizado, as células apresentam-se sob a forma de carcinoma ductal invasivo seguido de carcinoma lobular invasivo.^{7,8} Os tumores metastáticos do endométrio são maioritariamente adenocarcinomas, enquanto que os carcinomas de células pavimentosas provêm mais frequentemente do colo do útero.⁷ Existem outros tipos histológicos mais raros provenientes de melanomas, sarcomas e tumores do pulmão.⁸ 45 % dos tumores metastáticos do ovário são inicialmente mal diagnosticados como TPO, uma vez que a maioria dos adenocarcinomas metastáticos do ovário apresentam células mucosas.²⁷

O componente proeminentemente tubular e a luteinização do estroma do ovário podem ser encontrados em TK, o que faz diagnóstico diferencial com tumor de células Sertoli-Leydig. Nestes casos, é importante ter em atenção que a maioria dos tumores de células Sertoli-Leydig é raramente bilateral e as células em anel de sinete estão ausentes, o que auxilia o diagnóstico.²⁶

A avaliação da peça no exame extemporâneo é macroscópica e microscópica. Se por um lado avalia o aspeto macroscópico do tecido e do próprio tumor, do ponto de vista microscópico tem a grande limitação de serem cortes de congelação mais espessos e com uma qualidade bastante inferior à dos cortes finos em parafina. A acuidade diagnóstica do exame extemporâneo é de 87 a 96% e apresenta um carácter provisório. O diagnóstico definitivo só é obtido após fixação da peça, observação de cortes finos em parafina e com técnicas de imunohistoquímica, a única que confirma o diagnóstico específico de TK.^{23,14}

Imunohistoquímica

A avaliação imunohistoquímica deve ser associada à avaliação histopatológica uma vez que traz dados essenciais para a identificação da origem tumoral, através de uma grande variedade de marcadores tumorais, recetores hormonais e citoqueratinas.

1. Adaptado de *The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review*¹

	Positivo	Negativo
Carcinoma ovárico primário		
Seroso	CK7, CA125	CK20
Mucinoso	CK7, CK20, CEA, MUC5AC	CA125
Endometrióide	CK7, CA125, ER, PR	CK20, CEA, CDX2
Carcinoma metastático		
Coloretal	CK20, CEA, CDX2	CK7, CA125, MUC5AC
Apêndice	CK20, MUC5AC, CEA	CK7, CA125
Estômago	CK7, CK20, MUC5AC, CA72-4	CA125, HAM56
Mama	ER, PR	WT1, CA125
Pâncreas	CK7, CK20, MUC5AC, CEA, CA19-9	CA125

As citoqueratinas 7 (CK7) e 20 (CK20) são as mais frequentemente relacionadas com os tumores do ovário. O TPO apresenta em 90 a 100% a CK7 positiva e a CK20 negativa.¹⁹ Nestas distinções, os marcadores tumorais também têm um papel muito importante, uma vez que o CA125 está também relacionado com o TPO. Todavia, a sua expressão vai diferir consoante o subtipo de TPO: são positivos na maioria dos adenocarcinomas serosos do ovário e negativos nos carcinomas do ovário de células claras e nos mucinosos.²⁸

A expressão dos recetores de progesterona (PR) e estrogénios (ER) nos TPO é variável, dependendo do subtipo tumoral. Os recetores de estrogénio são mais frequentemente expressados do que os recetores de progesterona, embora a expressão de

ambos os recetores só seja detetada em cerca de 10% dos carcinomas de células claras e mucinosas. Os recetores de estrogénios são positivos em mais de 80% dos carcinomas endometrióides e serosos e a expressão dos recetores de progesterona surge em 30 a 70 % dos tumores destes tipos.²³ Estes recetores hormonais também são expressos no carcinoma da mama e noutros tumores do trato genital feminino.²⁸

O diagnóstico diferencial que coloca mais dúvidas é entre as metástases do carcinoma coloretal e o tumor ovárico endometrióide ou mucinoso.¹

O TPO endometrióides exibem CK7 e CA 125 positivos, enquanto o CK20, o CEA e o CDX2 são negativos.²⁹ Já o carcinoma coloretal metastático apresenta CK20, CEA, CDX2 positivos e CK7 e CA125 negativos. O adenocarcinoma mucinoso do ovário é negativo para Beta-catenina e positivo para MUC5AC, enquanto que o carcinoma coloretal metastático apresenta o padrão contrário.²⁸

Um novo marcador, a dispeptidade 1 (DPEDP 1) foi descoberta com uso clínico para a distinção entre o TPO mucinoso e o TSO gastrointestinal.³⁰ A combinação deste marcador com a avaliação imunohistoquímica (CDX2 e CK7) e com os sinais clínicos (tamanho do tumor) pode apresentar uma precisão de diagnóstico de 93%³⁰.

A imunohistoquímica tem grande utilidade no diagnóstico diferencial entre um TK de origem gástrica e um TPO. O TPO do subtipo mucoso é o que pode ser mais facilmente confundido com o TK. Do ponto de vista imunohistoquímico, ambos podem ter CK7 e CK20 positivos, mas MUC5AC é um marcador que só é positivo no tumor de origem gástrica, uma vez que sugere o fenótipo de um tipo celular encontrado à superfície da mucosa gástrica³¹.

Em conclusão, o diagnóstico imunohistoquímico dos TK neste momento, é feito através da positividade dos seguintes marcadores CK 7, CK 20 e MUC5AC e pela negatividade do CA125 e HAM56. O MUC5AC ainda não se faz por rotina o que limita o estudo imunohistoquímico destes tumores.

Tratamento

A marcha diagnóstica dos TSO deve passar pela identificação da localização do tumor inicial, as suas características biológicas e a extensão da doença. Se for identificado o tumor inicial, a orientação terapêutica deve ter em conta a citoredução cirúrgica e a quimioterapia adjuvante.¹

Embora exista evidência científica do benefício da citoredução cirúrgica no TPO, a informação acerca do seu benefício nos TSO é reduzida.

A citoredução nos doentes com tumores coloretais metastizados no ovário está relacionada com o aumento da esperança média de vida.^{3,12,32} Por outro lado, também existe um aumento da esperança média de vida em indivíduos submetidos a remoção cirúrgica completa das metástases ováricas em doentes com TK metacronos desde que não existam outras metástases à distância.^{33,32} Nestes últimos doentes, associa-se a condições físicas mais débeis (anemia, disfunções da coagulação, caquexia) o que pode agravar as condições cirúrgicas.³² Um estudo recente, de 2015,³⁴ tem por base o estudo da avaliação da repercussão na esperança média de vida da metastectomia em doentes com TK de origem gástrica. É um estudo realizado a 216 doentes com estes tumores e conclui que a metastectomia deve ser realizada em doentes com tumor gástrico de estadio IV com metástases de Krukenberg de diagnóstico síncrono ou metacrono. Sendo assim parece importante a citoredução cirúrgica em doentes com TSO com origem no estômago desde que mantenham um bom estado geral. Trata-se no entanto de um estudo retrospectivo, necessitando de mais investigação.

A extensão da citoredução cirúrgica extensa é um factor importante de prognóstico.¹² Woo Young Kim, estabeleceu como factor de mau prognóstico uma lesão residual após citoredução cirúrgica superior a 2 cm, associando a diminuição da sobrevivência, comparativamente a doentes com lesão residual inferior a 2cm^{12,3}.

Foi, também, concluído que ooforectomia bilateral deve ser realizada durante a cirurgia de remoção das metástases ováricas, mesmo nos casos em que o tumor está confinado apenas a um ovário, uma vez que o ovário contralateral pode ser o local de metastização seguinte e, desta forma, prevenimos uma próxima metastização e consequente intervenção cirúrgica.³⁵

É importante referir que a maioria dos estudos deixam em evidência a necessidade de ter em conta vários factores que podem afetar a decisão do tratamento cirúrgico, tais como: as metástases à distância, a possibilidade de citoredução R0, o estado geral do doente e a opinião do cirurgião. Estudos recentes demonstram que a utilização da quimioterapia associada à metastectomia em doentes com TK é benéfica e aumenta a esperança média de vida do doente quando comparado com aqueles que são apenas submetidos a quimioterapia.³⁶

A quimioterapia sistêmica nos TK é aplicada consoante as guidelines para o tumor de origem. Nos casos dos TK com origem gástrica e coloretal (os mais frequentes) os esquemas utilizados são os seguintes: Cisplatina ou Oxaliplatina associada a 5-Fluorouracilo (5-FU) demonstrou benefícios na esperança média de vida dos doentes.³⁶ A associação da 5-FU com leucovorina ou ácido folínico (LV) também demonstrou benefícios no tempo de sobrevivência.³⁷ A quimioterapia com Cisplatina associada a 5-FU+LV demonstrou-se mais eficaz nos tumores gástricos, enquanto que a Oxaliplatina associada a Irinotecano melhoram o prognóstico de doentes com tumor coloretal.³⁷

A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal associada a peritonectomia também tem demonstrado resultados promissores¹⁷ sobretudo quando associada a quimioterapia sistêmica. O seu mecanismo de ação baseia-se na destruição das células cancerígenas, devido a altas temperaturas (superiores a 41°C) que causam desnaturação proteica e estimulam o sistema imunológico a atuar através das células natural killers, com mecanismos citotóxicos e inibidores da angiogénese tumoral.³⁸ Não existe, no entanto, evidência clínica suficiente para o seu uso de forma rotineira, permanecendo em investigação.^{37,39}

Marcha Diagnóstica

Partindo do princípio que temos um doente sem qualquer evidência clínica de um tumor primário para além das massas ováricas bilaterais, qual é a marcha terapêutica mais indicada?

56% a 69% dos tumores ováricos bilaterais são metastáticos^{40,7}. 95% dos indivíduos com massas ováricas, sólidas e bilaterais, de dimensões inferiores a 10cm têm doença metastática⁴¹.

Perante uma doente com massas ováricas bilaterais, a probabilidade de ser um tumor metastático é superior à de um TPO bilateral, quer existam ou não manifestações clínicas de outro tumor. No entanto, a probabilidade de essas metástases serem metástases de Krukenberg é inferior à de se tratar de um TPO bilateral. A probabilidade de serem tumores síncronos do ovário é aproximadamente de 0,0029%^{42,40,6,41} e a de se tratar de um TK bilateral ronda 0,0001845%^{6,43,19}.

De um modo geral, o exame extemporâneo permite distinguir entre lesão maligna e benigna e qual a sua extensão. Na ausência de outras lesões tumorais não permite

distinguir entre tumor primário e metástase. O diagnóstico definitivo de TK só é possível após avaliação histopatológica e imunohistoquímica do ovário. Atualmente não se preconiza biópsia ovárica pelo risco de aumentar o estadiamento da doença, através da perfuração da cápsula ovárica e do trajeto da agulha de biópsia, pelo que só é possível após a cirurgia.

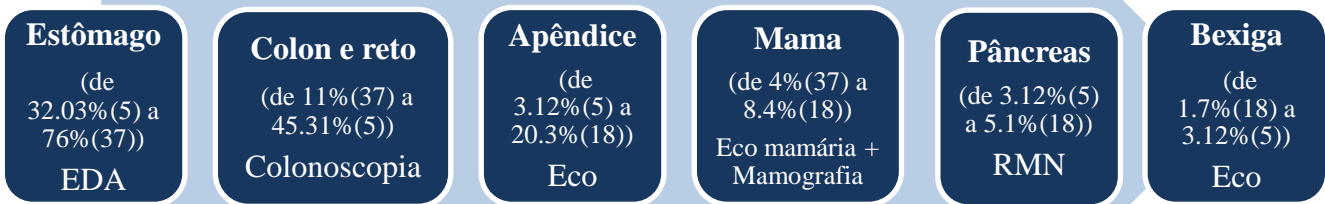
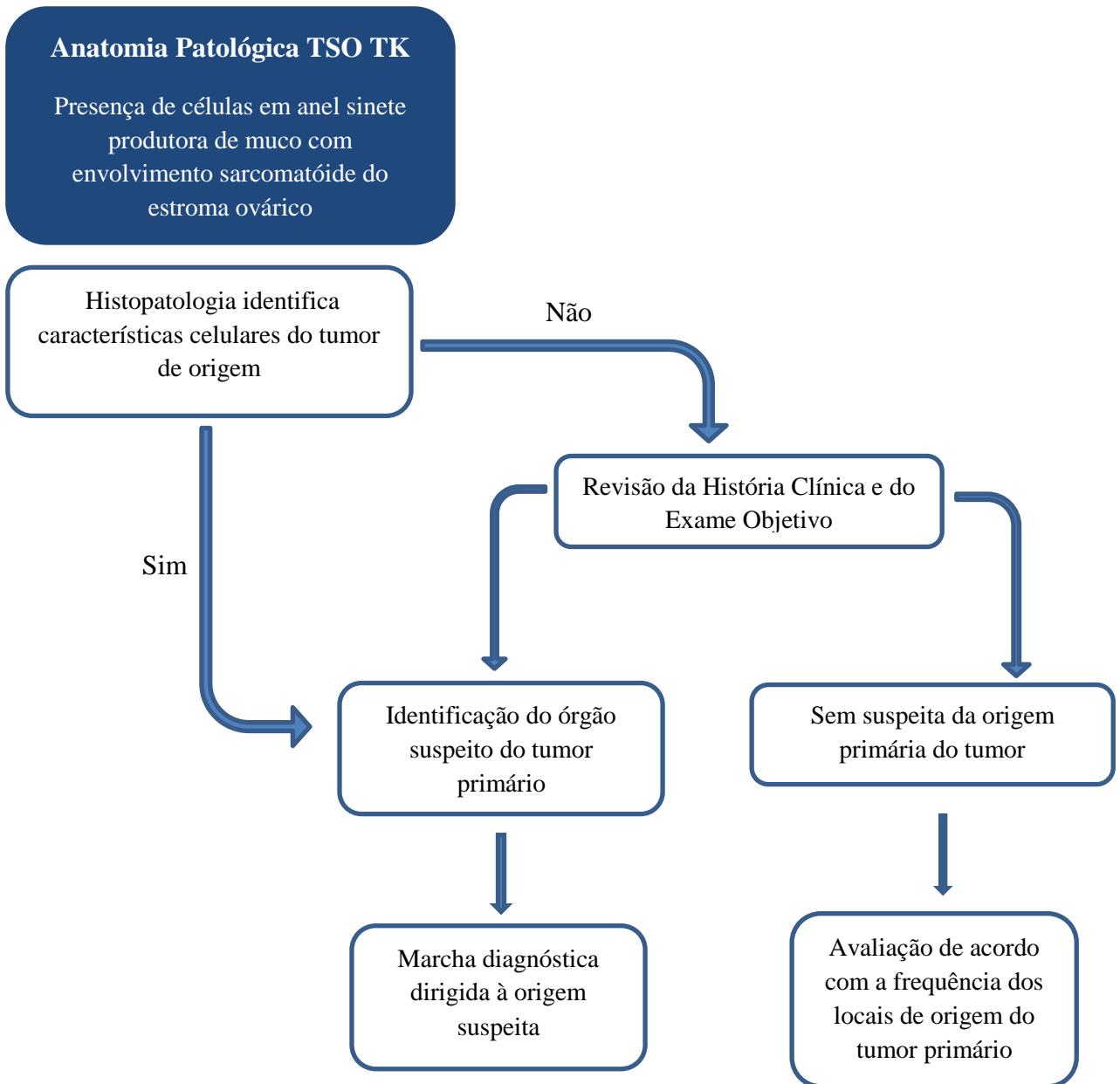
A cirurgia radical para qualquer tumor do ovário é ooforectomia bilateral, histerectomia total e omentectomia infracólica com ou sem linfadenectomia.^{6,14} Se após cirurgia for identificado um TK, a identificação e ressecção cirúrgica do tumor primário aumenta a esperança média de vida destes doentes.

A HC e o EO voltam a ter um papel essencial para identificar possíveis manifestações clínicas dirigidas às várias localizações possíveis, orientando a marcha diagnóstica de acordo com o órgão/sistema identificado.

Por outro lado, caso não existam manifestações clínicas suspeitas e partindo do princípio que foi realizada uma TC pré-operatória sem qualquer resultado indicador de tumor primário, devemos passar a uma avaliação tendo por base a frequência com que são identificados os locais de origem dos TK.

Os locais de origem dos TK têm sido descritos com as seguintes incidências: estômago (de 32.03%⁵ a 76%⁴³), colon e recto (de 45.31%⁵ a 11%⁴³), mama (de 8.4%¹⁸ a 4%⁴³), apêndice (de 3.12%⁵ a 20.3%¹⁸), pâncreas (de 3.12%⁵ a 5.1%¹⁸), bexiga (de 1.7%¹⁸ a 3.12%⁵). O método de diagnóstico ideal é o mais eficaz e menos invasivo para cada sistema, deste modo sugere-se a realização de endoscopia digestiva alta⁴⁴ (para o estômago), colonoscopia⁴⁵ (cólono e recto), mamografia ou eco mamária⁴⁶, eco pélvica e vesical⁴⁷ (apêndice e bexiga), RMN pancreática⁴⁸. Em simultâneo pode ser pedida nova angio-TC direcionada para os órgãos de origem de TK mais frequente.

No caso da avaliação imagiológica do pâncreas, partindo do princípio que a TC não demonstrou qualquer lesão, a literatura refere que a RMN não demonstrou ser superior à TC na identificação de lesões à exceção de neoplasias quísticas e de metástases hepáticas, sendo este o único motivo pelo qual é considerada a única opção imagiologia após falha da TC.⁴⁸ Na avaliação de alterações do apêndice, sugere-se realização de Eco, uma vez que corresponde a um método de imagem complementar à TC e útil no estudo da consistência interna e de possíveis calcificações encontradas.⁴⁹



Conclusão

O TK é uma neoplasia metastática, com baixa incidência na população portuguesa (0,000082 a 0,000164%), mas com prognóstico desfavorável. É descrita como um tumor com células em anel de sinete produtoras de muco que envolvem o estroma ovárico com proliferação sarcomatóide. De todos os locais de origem do tumor primário identificados, o estômago é o mais frequente, apresentando a via linfática como principal mecanismo de metastização.

O diagnóstico destes tumores tem por base a imagiologia, histopatologia, imunohistoquímica e os marcadores tumorais. Estes últimos têm vindo a ser objeto de estudo considerando-se promissores para um diagnóstico atempado. A terapêutica consiste na citoredução cirúrgica associada à quimioterapia sistémica ou intraperitoneal, sempre com o intuito de aumentar a esperança média e a qualidade de vida destas doentes.

Como objetivo deste trabalho desenvolvemos uma revisão abrangente sobre os TK baseados em artigos científicos (estudos retrospectivos e artigos de revisão). Estabelecemos uma marcha diagnóstica conducente à terapêutica mais dirigida para estes tumores.

Este tema carece de mais investigação e um dos pontos que a condiciona é a sua baixa incidência a nível mundial, o que torna difícil encontrar uma amostra de dimensão representativa. Uma das formas de ultrapassar este ponto é a aposta na sensibilização para esta patologia e o cruzamento de dados a nível internacional e entre centros de investigação e unidades hospitalares.

Como conclusão deixamos a ideia de que ainda temos muito a aprender sobre TK e de que cabe a cada um de nós dar um passo nesta direção.

Agradecimentos

Agradeço à Dr^a Margarida Ivo por toda a orientação, apoio, opiniões críticas e ainda disponibilidade mostradas ao longo do período de realização do meu trabalho final de mestrado.

Ao Dr. Nestor Alves, o meu assistente de Cirurgia I, um dos melhores professores com quem tive o privilégio de aprender. O Professor que me incentivou e ajudou na escolha deste tema e na decisão quanto ao Professor orientador.

Ao Dr. Rui Casaca, o meu assistente de Cirurgia II, com que discuti o meu tema e que se demonstrou sempre pronto a ajudar.

Aos meus familiares e amigos que sempre me incentivaram.

Bibliografia

1. Kubeček O, Laco J, Špaček J, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clin Exp Metastasis*. 2017;34(5):295-307. doi:10.1007/s10585-017-9856-8
2. Scully R.E SS. Histological Typing of Ovarian Tumours,. *World Heal Organ*. 1973;54(7):575. doi:10.1136/jcp.54.7.575-a
3. Gottwald L, Piekarski J, Jeziorski A. 6 . The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastases to the ovary. 2010;661(2):101-122.
4. Xu KY, Gao H, Lian ZJ, Ding L, Li M, Gu J. Clinical analysis of Krukenberg tumours in patients with colorectal cancer-a review of 57 cases. *World J Surg Oncol*. 2017. doi:10.1186/s12957-016-1087-y
5. WU F, ZHAO X, MI B, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of Krukenberg tumor. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(6):1323-1328. doi:10.3892/mco.2015.634
6. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Cancro Ginecológico. *Consensos Nac 2016*. 2016:1-167. http://www.spginecologia.pt/uploads/cancro_ginecologico_9JAN2017.pdf.
7. De Waal YRP, Thomas CMG, Oei ALM, Sweep FCGJ, Massuger LFAG. Secondary ovarian malignancies frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(7):1160-1165. doi:10.1111/IGC.0b013e3181b33cce
8. Iavazzo C, Kondi-Pafiti A, Kairi-Vasilatou E, et al. Metastatic neoplasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2011:1-6. doi:10.1007/s00404-011-1847-4
9. Ahsaini M, Kassogue A, Tazi MF, Zaougui A, Elammari JE, Khallouk A. Case report. *Network*. 2013;8688(1):20-22. doi:10.11604/pamj.2013.16.18.2505
10. Tumors MO. Lesões Metastáticas nos Ovários Metastatic Ovarian Tumors. 2004;(Quadro I):19-25.

11. Yamanishi Y, Koshiyama M, Ohnaka M, et al. Pathways of Metastases from Primary Organs to the Ovaries. *Obstet Gynecol Int*. 2011;2011:1-6. doi:10.1155/2011/612817
12. Skírnisdóttir I, Garmo H, Holmberg L. Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: Occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):166-171. doi:10.1016/j.ygyno.2006.11.005
13. Kjærbye-Thygesen A, Drasbek Huusom L, Frederiksen K, Krüger Kjær S. Trends in the incidence and mortality of ovarian cancer in Denmark 1978 – 2002. Comparison with other Nordic countries. *Acta Obs Gynecol Scan*. 2005;84(4):1006-1012.
14. Portugal P. *Fátima Vaz Deolinda Pereira Cancro Do Ovário Cancro Do Ovário*. <http://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/ovario.pdf>.
15. Kikkawa F, Shibata K, Ino K, et al. Preoperative findings in non-gynecologic carcinomas metastasizing to the ovaries. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(4):221-227. doi:10.1159/000068388
16. Kim WY, Kim TJ, Kim SE, et al. The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastatic tumors to the ovaries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):97-101. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.11.011
17. Yu P, Huang L, Cheng G, Yang L, Dai G, Ying J. Treatment strategy and prognostic factors for Krukenberg tumors of gastric origin: report of a 10-year single-center experience from China. 2017;8(47):82558-82570.
18. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol*. 2004;93(1):87-91. doi:10.1016/j.ygyno.2003.12.039
19. Al-Agha OM, Nicastrì AD. An in-depth look at Krukenberg tumor: An overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(11):1725-1730. doi:10.1043/1543-2165(2006)130[1725:AILAKT]2.0.CO;2
20. Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, et al. Metastasis. *Cell*. 2009;451(7175):147-152. doi:10.1038/nature06487.Endogenous
21. Lu Y, Govindan R, Wang L, et al. MicroRNA profiling and prediction of recurrence/relapse-free survival in stage I lung cancer. *Carcinogenesis*. 2012;33(5):1046-1054. doi:10.1093/carcin/bgs100
22. Lorusso G, Rüegg C. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2012;22(3):226-233. doi:10.1016/j.semcancer.2012.03.007
23. Tavassoli F a, Schnitt SJ, Hoefler H, et al. Intraductal proliferative lesions. *World Heal Organ Classif Tumours Pathol Genet Tumours Breast Female Genit Organs*. 2003:63-74.

24. Bruls J, Simons M, Overbeek LI, Bulten J, Massuger LF, Nagtegaal ID. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. *Virchows Arch.* 2015;467(1):79-86. doi:10.1007/s00428-015-1771-2
25. Pepin K, Carmen M del, Brown A, Dizon DS. CA 125 and Epithelial Ovarian Cancer: Role in Screening, Diagnosis, and Surveillance. *Am J Hematol / Oncol.* 2014;10(6):22-29. <http://www.gotoper.com/publications/ajho/2014/2014dec/ca-125-and-epithelial-ovarian-cancer-role-in-screening-diagnosis-and-surveillance>.
26. Kiyokawa T, Young RH, Scully RE. Krukenberg tumors of the ovary: A clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(3):277-299. doi:10.1097/01.pas.0000190787.85024.cb
27. Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB. Secondary ovarian neoplasia. A clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer.* 1984;53(5):1164-1174. doi:10.1002/1097-0142(19840301)53:5<1164::AID-CNCR2820530523>3.0.CO;2-4
28. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(3):402-423. doi:10.1043/1543-2165(2008)132[402:AOITGP]2.0.CO;2
29. Lagendijk JH, Mullink H, Van Diest PJ, Meijer GA, Meijer CJLM. Immunohistochemical differentiation between primary adenocarcinomas of the ovary and ovarian metastases of colonic and breast origin. Comparison between a statistical and an intuitive approach. *J Clin Pathol.* 1999;52(4):283-290. doi:10.1136/jcp.52.4.283
30. Okamoto T, Matsumura N, Mandai M, et al. Distinguishing primary from secondary mucinous ovarian tumors: An algorithm using the novel marker DPEP1. *Mod Pathol.* 2011;24(2):267-276. doi:10.1038/modpathol.2010.204
31. Fazzari C, Fedele F, Pizzi G, Crisafulli C, Parisi A, Caruso RA. Krukenberg tumour of the ovary: A case report with light microscopy, immunohistochemistry and electron microscopy study. *Anticancer Res.* 2008;28(2 B):1417-1420.
32. Jiang R, Tang J, Cheng X, Zang RY. Surgical treatment for patients with different origins of Krukenberg tumors: Outcomes and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(1):92-97. doi:10.1016/j.ejso.2008.05.006
33. Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, Kim J, Choi SH, Noh SH. Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):477-482. doi:10.1016/j.ygyno.2004.05.007
34. Choi SM. Comparison of Surgery Plus Chemotherapy and Palliative Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer with Krukenberg Tumor. 2015;47(4):697-705.
35. Sal V, Demirkiran F, Topuz S, et al. Surgical treatment of metastatic ovarian tumors from extragenital primary sites. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(4):688-696.

- doi:10.1097/IGC.0000000000000673
36. Lu L, Shao Y, Hsu C, et al. Metastasectomy of Krukenberg Tumors May Be Associated with Survival Benefits in Patients with Metastatic Gastric Cancer. 2012;3402:3397-3401.
 37. Kolak A, Lozinski M, Mandziuk S. Systemic treatment of Krukenberg tumors. 2017;30(4):180-183. doi:10.1515/cipms-2017-0033
 38. Chen LY, Fu CY, Lu HE, Chan DC. Treatment of krukenberg tumor with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A report of three cases. *J Med Sci*. 2016;36(5):197-201. doi:10.4103/1011-4564.192838
 39. Chandradas D, Thomas B, Jayachandran A. Case Report Diagnosing and treating Krukenberg tumor : a gynecologist ' s dilemma. 2015;4(December):2069-2071.
 40. Want P. *O ncologist*. 2010;15(suppl 1):11-12. doi:10.1634/theoncologist.2010-S1-11
 41. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: Current thoughts on diagnosis and management. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(6). doi:10.1007/s11912-014-0389-x
 42. Oliveira CF de, Amaral N. Cancro do Ovário (tumores epiteliais). *Man Ginecol - Vol I*. 2009;(v):391-412. http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_24.pdf.
 43. Young RH. From Krukenberg to today: The ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary: Part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the krukenberg tumor. *Adv Anat Pathol*. 2006;13(5):205-227. doi:10.1097/01.pap.0000213038.85704.e4
 44. Brito D, Raimundo A, Sousa O, et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento do adenocarcinoma gástrico (Grupo de Investigação de Cancro Digestivo). *Rev Port Cir*. 2014;(28):45-56. <http://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/349>.
 45. George FHM. Francisco Henrique Moura George. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde*. 2013;1(1):9. doi:10.1016/j.ajog.2008.08.049
 46. Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama 09.
 47. George HM. Em audição e teste de aplicabilidade até 30 de abril de 2012. 2012:1-19.
 48. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(May):v56-v68. doi:10.1093/annonc/mdv295
 49. Horgan JG, Chow PP, Richter JO, Rosenfield AT, Taylor KJ. CT and sonography in the recognition of mucocele of the appendix. *Am J Roentgenol*. 1984;143(5):959-962. doi:10.2214/ajr.143.5.959