

Mulher de 27 anos com Tumor de Krukenberg decorrente de adenocarcinoma de cólon

A 27-year-old female with Krukenberg Tumor from colon adenocarcinoma

Francisco Caetano Rosa Neto¹, Rafael Emídio da Costa¹, João Paulo Cavalcante Roriz Teixeira¹, Camila Luz Costa¹, Izabela Luíza de Souza Vieira¹, Thais Reggiani Cintra¹, Demétrio Antonio Gonçalves da Silva Gomes²

Resumo

Tumor de Krukenberg (TK) é um adenocarcinoma ovariano raro, geralmente bilateral e de natureza metastática correspondendo apenas 1 a 2% de todas as neoplasias ovarianas. Caracterizado pela presença das células produtoras de mucina em aspecto de “anel de sinete”. Possui o trato gastrointestinal (TGI) como principal sítio primário representado, majoritariamente, pelo câncer gástrico (70%) e seguido pelo câncer colorretal (20%). O caso de uma jovem de 27 anos com diagnóstico de Tumor de Krukenberg decorrente de um adenocarcinoma colorretal que procurou o serviço de emergência com quadro de dor e distensão abdominal há um mês associados à sintomas inespecíficos gastrointestinais descrito. A paciente apresentou alterações à ultrassonografia (USG) e ressonância magnética (RNM) sugestivas de neoplasia ovariana primária sendo submetida à ooforectomia bilateral. O exame anátomo-patológico constatou adenocarcinoma moderadamente diferenciado bilateral sugestivo de metástase, sendo confirmado à imuno-histoquímica por meio da imunexpressão difusa positiva para citoqueratina 20 (CK20) e CDX2 e negativo para citoqueratina 7 (CK7). Pesquisa de sítio primário por meio de colonoscopia com biópsia evidenciou lesão neoplásica em cólon descendente e sigmóide, corroborando o diagnóstico de Tumor de Krukenberg de etiologia primária colônica. Paciente com Gene K-RAS selvagem realizou a sigmoidectomia e, atualmente, se encontra em quimioterapia paliativa em esquema FLOX (Leucovorin, Oxaliplatina e 5-Fluoracil) com indicação ao anticorpo monoclonal Panitumumab para aumento de sobrevida global. O artigo tem como objetivo correlacionar aspectos clínicos, histopatológicos e laboratoriais do TK com a literatura médica.

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médico. Mestre em Gerontologia pela Universidade Católica de Brasília. Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Ginecologista e Obstetra da UGO do Hospital Regional de Samambaia (SES DF). Professor da Universidade Católica de Brasília. Pesquisador da Universidade Católica de Brasília. Membro do Núcleo Docente Estruturante (NDE) da Universidade Católica de Brasília.

E-mail do primeiro autor: francisconeto1994@hotmail.com

Palavras-chave: Tumor de Krukenberg, Neoplasias Ovarianas, Neoplasias Colorretais, Imuno-histoquímica, Queratina-20, Queratina-7.

Abstract

Krukenberg Tumor (KT) is a rare, usually bilateral ovarian adenocarcinoma of metastatic nature, accounting for only 1 to 2% of all ovarian neoplasms. It is characterized by the presence of mucin-producing cells in a "signet ring" aspect. It has the gastrointestinal tract (GIT) as its main primary site represented, mostly, by gastric cancer (70%) and followed by colorectal cancer (20%). The case of a 27-year-old girl with a diagnosis of a Krukenberg Tumor due to a colorectal adenocarcinoma who sought the emergency department with pain and abdominal distension for a month, associated with gastrointestinal nonspecific symptoms is described. Patient mentioned presented alterations to ultrasonography and magnetic resonance imaging suggestive of primary ovarian neoplasm and therefore was submitted to bilateral oophorectomy. Pathological anatomy examination showed a moderately differentiated bilateral adenocarcinoma, suggestive of metastasis, which ended up being confirmed after immunohistochemistry revealed diffuse positive immunoexpression for cytokeratin 20 (CK20) and CDX2 and negative for cytokeratin 7 (CK 7). Primary site investigation at colonoscopy with biopsy confirmed neoplastic lesion in ascending colon and sigmoid, which helped corroborate a Krukenberg Tumor of primary colonic etiology diagnosis. Patient with K-RAS gene wild-type went through a sigmoidectomy and currently undergoing palliative chemotherapy in the FLOX (Leucovorin, Oxaliplatin and 5-Fluoracil) scheme with indication to the monoclonal antibody Panitumumab to increase overall survival expectancy. The paper aims to discuss clinical, histopathological and laboratory aspects of KT and correlate them with previous conclusions found in medical literature.

Keywords: Krukenberg tumor, Ovarian neoplasms, Colorectal Neoplasms, Immunohistochemistry, Keratin-20, Keratin-7.

Introdução

O Tumor de Krukenberg é um raro adenocarcinoma ovariano de natureza metastática, majoritariamente do trato gastrointestinal. Seu nome faz referência ao ginecologista e patologista Alemão Friedrich Ernst Krukenberg (1871-1946) que, no ano de

1896, ainda estudante, descreveu seis casos que presumiu tratar-se de um novo tipo de neoplasia ovariana primária. No entanto, apenas em 1902 Schlagenhauser esclarece a natureza metastática do TK e enfatiza o seu principal sítio primário.¹

Tumor de Krukenberg decorrente de adenocarcinoma de cólon

É difícil estimar sua ocorrência, mas sabe-se que corresponde a 1 a 2% de todos os tumores ovarianos. Contudo, em países orientais, como Coréia, Japão e China, apresentam uma maior incidência devido ao elevado acometimento por neoplasias do TGI, alcançando a proporção de 17,8% de todas as neoplasias ovarianas.²

O estômago é o sítio primário mais comum do TK, correspondendo a 76% dos casos. O Carcinoma de cólon, apêndice e mama são os próximos sítios primários com maior frequência. Destaca-se que o câncer gástrico e o câncer colorretal, juntos, representam aproximadamente 90% dos sítios primários do TK.³

Sua apresentação clínica reflete, assim como a totalidade dos tumores ovarianos, sintomas inespecíficos, o que dificulta estabelecer seu diagnóstico em estágios iniciais. As principais manifestações clínicas são: dor e distensão abdominal seguida por ascite, alterações no ritmo intestinal, derrame pleural e sangramento vaginal anormal.⁴

Trata-se de uma neoplasia com prognóstico reservado e com baixas taxas de sobrevida culminando em seu desfecho clínico desfavorável aproximadamente 10 meses após seu diagnóstico. ³ Devido à progressão rápida da doença e a dificuldade em se detectar a neoplasia precocemente, quase sempre os sítios metastáticos são descobertos antes do primário.

Para a elucidação da natureza primária ou metastática do tumor ovariano é necessário recorrer à exames complementares, em que a imuno-histoquímica representa o padrão ouro ao avaliar a reatividade das CK 7 e CK 20.²

A Organização Mundial de Saúde caracteriza o TK como uma neoplasia metastática, na qual há presença das células preenchidas por mucina e núcleo hiper Cromado, excêntrico, de aspecto em “anel de sinete” associado ao envolvimento e proliferação sarcomatosa do estroma ovariano.⁵

O objetivo deste relato de caso consiste descrever os aspectos clínicos, laboratoriais, imuno-patológicos e tratamento do Tumor de Krukenberg em uma paciente jovem e realizar uma revisão da literatura médica acerca do assunto.

Relato de caso

Mulher de 26 anos, branca, nuligesta, em acompanhamento gastroenterológico por cinco anos em decorrência de quadros recorrentes de sintomas dispépticos; procurou serviço de emergência apresentando distensão abdominal de crescimento rápido um mês antes, associada à dor em cólica, de alta intensidade, no hipogástrico, com episódios de náuseas e alterações do ritmo intestinal. Além disso, 1 ano antes relatou episódio de sangramento nas fezes de aspecto enegrecidas (melena) que não foi valorizado pela paciente.

Tumor de Krukenberg decorrente de adenocarcinoma de cólon

Refere histórico familiar de irmã com exérese de tumor ovariano e pai com neoplasia de pâncreas. Ao exame físico, a paciente encontrava-se hipocorada 1+/4+, abdome distendido, ascite à manobra de piparote e palpação dolorosa de massa em fossa ilíaca direita.

Investigação inicial com ultrassonografia de abdome evidenciou massa heterogênea de 17 cm em região anexial direita. Embora os níveis séricos de marcadores tumorais como CA 125, CA 19,9 e outros tenham sido solicitados, os mesmos não foram realizados. A ressonância magnética nuclear de pelve evidenciou volumosa expansão cística à direita com finas septações internas de dimensão 14,9 x 13,4 x 12,3 cm associada à presença de líquido livre em cavidade e sem evidência de linfadenomegalias (figura 4). Devido às características clínicas, laboratoriais e de imagem houve a suspeita de uma neoplasia ovariana primária.

Paciente foi submetida à laparotomia exploradora com exérese de lesão tumoral ovariana bilateral, a qual apresentava aspecto friável e aderido a alças intestinais havendo a necessidade de enterectomia e omentectomia para estadiamento. Ao exame anátomo patológico constatou-se adenocarcinoma moderadamente diferenciado com presença de

células em anel de sinete e infiltração neoplásica angiolinfática bilateral sugerindo a possibilidade de neoplasia metastática.

Para elucidação e confirmação da natureza metastática, foi realizado o estudo imuno-histoquímico, em que se verificou a imunexpressão difusa de citoqueratina 20 (figura 2) e CDX2 (figura 3) e negativa para citoqueratina 7. Este resultado, somado ao quadro histopatológico, é compatível com neoplasia metastática em ovários, tendo o intestino grosso como provável sítio primário. A investigação de sítio primário constatou, pela colonoscopia, lesão em cólon descendente e sigmóide de aspecto neoplásico, sendo confirmada por meio de biópsia. Após a realização do diagnóstico de adenocarcinoma de cólon com metástases aos ovários, a paciente foi encaminhada à oncologia para tratamento cirúrgico, quimioterapia adjuvante e acompanhamento. Atualmente, a paciente está evoluindo bem, com ganho ponderal considerável e em quimioterapia paliativa com o esquema FLOX. A paciente é portadora do gene K-RAS na forma selvagem e por isso está com a indicação ao uso do anticorpo monoclonal Panitumimab. Até o presente momento, a paciente tolerou bem a quimioterapia, com apenas 1 episódio de neutropenia, e sem outras clínicas adicionais.

Tumor de Krukenberg decorrente de adenocarcinoma de cólon

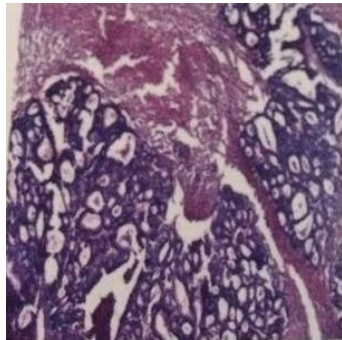


Figura 1. Exame histológico – Fotomicrografia do tumor ovarino ressecado da paciente demonstrando envolvimento do parênquima ovárico associado a presença de células produtoras de mucina em aspecto de “anel de sinete” sugestivo de Tumor de Krukenberg

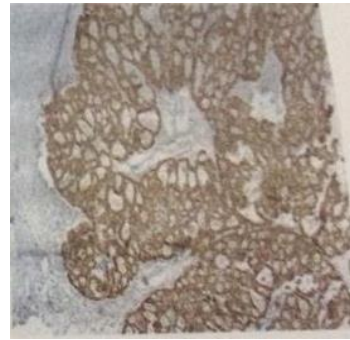


Figura 2. Fotomicrografia de estudo imuno-histoquímico do tumor ovariano ressecado revelando imunoexpressão difusa para citoqueratina 20.

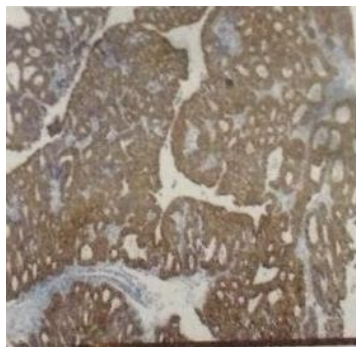


Figura 3. Fotomicrografia de estudo imuno-histoquímico do tumor ovariano ressecado revelando imunoexpressão difusa para CDX2.

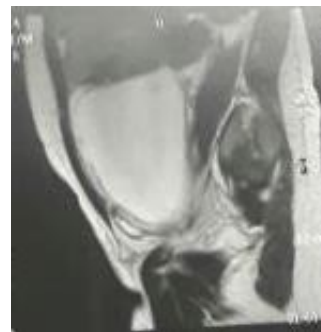


Figura 4. Ressonância Magnética da paciente em corte sagital demonstrando volumosa formação expansiva cística com finas septações internas em região anexial à direita de tamanho: 14,9 x 13,4 x 12,3 cm com volume de 1277 cm³ associado a uma pequena/moderada quantidade de líquido livre patológico na cavidade.

Discussão

Os Tumores de Krukenberg têm como sítio primário mais frequente o TGI, embora outros já tenham sido relatados: apêndice, vesícula biliar, mama, linfoma não Hodgkin e trato urinário. A incidência do câncer gástrico como sítio primário do TK é de aproximadamente 70% dos casos, superando o câncer colorretal que é de 20%.¹ A paciente supracitada teve como foco primário o cólon descendente e sigmoide confirmados pela colonoscopia e pela imuno-histoquímica positiva para CK20 e negativa para CK7. Isso porque os carcinomas primários quase sempre são reativos para a CK7 e não são reativos para a CK20.⁵ Já os carcinomas de origem do trato gastrointestinal, ou seja, de natureza metastática apresentam positividade menor à CK7, mas são positivos para CK20 aproximadamente em 70% dos casos.

Níveis séricos de marcadores cancerígenos inespecíficos, como o CA-125, tendem estar elevados em pacientes com Tumor de Krukenberg devido à distensão peritoneal, sofrendo redução após ressecção cirúrgica do tumor, o que favorece seu uso como instrumento de seguimento e monitorização da atividade da doença. Além disso, há associação entre os níveis do CA-125 e o prognóstico do paciente.^{5,6} Indica-se que a ressecção cirúrgica deva ocorrer com níveis séricos menores que 75 U/mL para obter-se um

prognóstico mais favorável. A paciente descrita não realizou a mensuração dos níveis séricos de CA-125 prévios à ressecção cirúrgica, impedindo seu uso como fator prognóstico e para acompanhamento oncológico.

A alta frequência de acometimento gástrico nos casos de Tumores de Krukenberg implica na realização da endoscopia digestiva alta (EDA), a fim de que se faça o rastreio neoplásico.⁴ Ao exame constatou gastrite erosiva, elevada e de moderada intensidade na região do antro de acordo com a classificação endoscópica de Sydney e não foi observado nenhum sinal de massa ou neoplasia no estômago, tais como lesões infiltrativas, vegetantes e úlceras gástricas não cicatrizadas.

O prognóstico e o planejamento terapêutico dependerão do sítio primário: gástrico ou colônico. Haja vista que os Tumores de Krukenberg de gênese gástrica, não só cursam com maior frequência com ascite e metástases, mas também implicam menor tempo de sobrevida para a paciente.^{3,4,6} No caso analisado, o sítio primário foi o cólon descendente e o sigmoide, fato considerado positivo para o prognóstico e tratamento.⁶

Uma das condições clínicas que implica na sobrevida global é a idade da paciente,³ uma vez que o ovário é um órgão hormônio-funcionante, sobretudo, durante o menacme. Assim, as maiores taxas hormonais

Tumor de Krukenberg decorrente de adenocarcinoma de cólon

favorecem a proliferação e o crescimento neoplásico estimulado pelos hormônios secretados, conseqüentemente o prognóstico da paciente no menacme é desfavorável comparado às mulheres pós-menopausa.¹

A história natural dos Tumores de Krukenberg condiz com uma clínica inespecífica e pobre em sintomas, apresentando muitas das vezes como manifestação inicial alterações gastrointestinais. Com a progressão da doença, desenvolvem-se sinais e sintomas clássicos do TK, dor, distensão abdominal, alterações no ciclo menstrual, dispareunia, ascite, e sangramento vaginal.⁸ Dentre esses, destacam-se pela, alta incidência, a dor, distensão abdominal e ascite, todos eles observados na paciente descrita neste relato.

A presença de ascite e/ou derrame pleural associados à tumores benignos do ovário é denominada de Síndrome de Meigs. Quando essa condição ocorre com tumores malignos denomina-se Síndrome Pseudomeigs.⁵ A paciente descrita cursou com esta síndrome, sendo a ascite um fator independente associada à pior prognóstico.^{4,6} Quanto ao acometimento ovariano é sabido que o comprometimento bilateral é mais comum, independentemente do sítio primário. No entanto, têm-se melhor prognóstico em tumores unilaterais e de origem colorretal.⁴

O tratamento do TK envolve diferentes momentos: cirúrgico e quimioterápico. Sabe-

se que a cirurgia para tumores de ovário é indispensável, pois ela aumenta consideravelmente a sobrevida.⁸ No caso descrito, foram realizadas salpingooforectomia bilateral, omentectomia, enterectomia íleo-terminal e biópsia de implantes hepáticos.

A quimioterapia para os tumores de ovário metastáticos é importante para evitar recidivas e melhorar a sobrevida da paciente. Iniciou-se o esquema FLOX (Leucovorin, Oxaliplatina e 5-Fluoracil) uma vez que o sítio primário foi o cólon.^{8,11} O uso do esquema FLOX não requer implantação de cateter, embora existam combinações preferenciais para o tratamento como FOLFOX4. Ademais, foi solicitado o anticorpo monoclonal Panitumumab, medicamento indicado para o tratamento de câncer colorretal metastático em pacientes com Gene K-RAS selvagem, porém esse não estava disponível para o tratamento na rede hospitalar, sendo que o seu uso tem impacto positivo na sobrevida global e na progressão da doença.¹¹

Conclusão

O Tumor de Krukenberg é um raro adenocarcinoma metastático ovariano bilateral. Apresenta-se com diagnóstico tardio, haja vista que a sintomatologia inicial da paciente é inespecífica e vaga. O tumor é caracterizado pela presença de células produtoras de mucina com aspecto de “anel de sinete”. Exames de imagem, análise sérica de

Tumor de Krukenberg decorrente de adenocarcinoma de cólon

marcadores tumorais como o CA 125 e achados histológicos auxiliam o diagnóstico. Destaca-se a importância da imunohistoquímica para determinação do sítio primário, a exemplo do CK20 e CK7.⁵ O prognóstico é desfavorável e as taxas de sobrevida são bastante reduzidas.^{1, 5} Consequentemente, as limitadas opções de tratamento colaboram para tornar o desfecho fatal. No entanto, é possível, assim como representado neste caso, prolongar a sobrevida da paciente através do seguimento rigoroso cirúrgico e quimioterápico.

Referências

1. Shah B, Tang W, Karn S. An Up-to-Date Understanding of the “Krukenberg Tumor” Mechanism. *Adv Reprod Sci.* 2016;04(02):31-36.
2. Al-Agha OM, Nicastrì AD. An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. *Arch pathol lab med.* 2006;130(11):1725-30.
3. Jeung Y, Ok H, Kim W, Kim S, Lee T. Krukenberg tumors of gastric origin versus colorectal origin. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(1):32.
4. Qiu L, Yang T, Shan X, Hu M, Li Y. Metastatic factors for Krukenberg tumor: a clinical study on 102 cases. *Med Oncol.* 2010;28(4):1514-1519.
5. Umakanthan S, Bukelo M, Hardik K. A 36-year-old female with Krukenberg tumor from a colonic carcinoma. *Journ Cancer Res Therapeutics.* 2015;11(4):911.
6. Tan K, Tan W, Lim J, Eu K. Krukenberg tumors of colorectal origin: a dismal outcome—experience of a tertiary center. *Int J Colorectal Dis.* 2009;25(2):233-238.
7. Rosa F, Marrelli D, Morgagni P, Cipollari C, Vittimberga G, Framarini M et al. Krukenberg Tumors of Gastric Origin: The Rationale of Surgical Resection and Perioperative Treatments in a Multicenter Western Experience. *World J of Surg.* 2015;40(4):921-928
8. Cho JH, Lim JY, Choi AR, et al. Comparison of Surgery Plus Chemotherapy and Palliative Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer with Krukenberg Tumor. *Cancer Res Treat.* 2015;47: 697-705
9. 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.
10. Spinelli C, Liloia C, Piscioneri J, et al. An Unusual evolution of Krukenberg tumour: A case report. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10:PD7-PD11
11. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-

Tumor de Krukenberg decorrente de adenocarcinoma de cólon

fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13:566-575

12. Matsushita H., Watanabe K, Wakatsuki A. Metastatic gastric cancer to the female genital tract. *Mol Clin Oncol*. 2016; 5(5):495-499.

13. Lee SJ, Lee JW, Lim HY, Kang WK., Choi CH, Kim HC. Survival benefit from ovarian metastectomy in colorectal cancer patients with ovarian metastasis: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010; 66(2):229-235.

14. Destri GL, Puzzo L, Russo AE, Ferràù F, Di Cataldo A, Puleo S. Synchronous hepatic metastasis and metachronous Krukenberg tumor from advanced colon cancer. A case report with an unexpected disease-free survival. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 30:138-141.