PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TÍTULO:

ESTUDIO DE CASO: TUMOR DE KRUKENBERG EN UNA PACIENTE ATENDIDA EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO DE LA CIUDAD DE QUITO – ECUADOR ENTRE ABRIL Y MAYO DEL 2020, INFORME DE UN CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA.

AUTOR: OSCAR ANDRÉS GUERRERO MELO

DIRECTOR ACADÉMICO: DOCTOR JULIO GALARRAGA SOTO.

DIRECTOR METODOLÓGICO/ EXPERTO: DOCTOR ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS.

QUITO, 2021

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÌNDICE DE FIGURAS **3**

DEDICATORIA **4**

AGRADECIMIENTO **5**

Resumen: **6**

Abstract: **7**

Introducción: **8**

Justificación: **10**

Aspectos bioéticos: **10**

Marco teórico: **11**

Descripción del caso: **23**

Discusión: **29**

Conclusión y recomendaciones: **30**

Referencias bibliográficas: **31**

ANEXO 1 ..... **33**

FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE CASO

ÌNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imágenes macroscópicas del tumor de Krukenberg…… ……14

Figura 2. Vista histológica del tumor de Krukenberg……..……..16

Figura 3. Hallazgos ecográficos del tumor de Krukenberg……..……19

Figura 4. Hallazgo tomográfico del tumor de Krukenberg .....…21

Figura 5. Hallazgo de endoscopia digestiva alta……..…….26

Figura 6. Protocolo aplicado para diagnóstico de masas anexiales……..28

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado a Mariana y Gustavo, el principio de mi existencia, y soporte esencial en todo este difícil camino, su imagen de trabajo, lucha, honestidad y perseverancia me ha trasladado al lugar en el que ahora estoy, esto en su totalidad es gracias a ustedes padres amados.

A mis hermanos, por empujarme a querer ser un humano cada vez mejor en lo que ellos puedan buscar un ejemplo.

A Tatiana por su apoyo incondicional y amor infinito, por enseñarme que la magia existe.

A Luis y Magdalena, los grandes, por señalarme el camino correcto, y aunque ahora con pasos más lentos siguen dando luz a mi alma.

AGRADECIMIENTO

A todas las personas que conocí en este ámbito de la Ginecología y obstetricia, amigos, compañeros, maestros, supervisores, de los que supe obtener los mejores conocimientos para ponerlos en práctica en el campo humano y profesional.

Agradezco a los tutores de este trabajo de investigación, por guiar la misma y dar forma a este pequeño aporte a la comunidad médica.

Resumen:

El tumor de Krukenberg es una masa anexial ovárica maligna, frecuentemente bilaterales, tiene como origen primario neoplasia gástrica tipo secretor de mucosa, en aproximadamente el 90 % de los casos reportados. En el presente estudio se reporta el caso de una paciente de 30 años, con hallazgos ecográficos de masa ovárica derecha de características malignas (contenido mixto, bordes irregulares, gran flujo vascular interno) más ascitis. En el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo Quito- Ecuador, se recibe paciente por parte del servicio de Ginecología, se amplía estudios de imagen y laboratorio y se concluye como tumor de Krukenberg, posteriormente manejado por el servicio de oncología clínica, debido al estado general profundamente alterado de la paciente fue contraindicado el procedimiento quirúrgico, se determina estadío avanzado de la patología y se envía para cuidados paliativos. Se cuenta con escasa literatura científica de este tema a nivel local, por lo que el objetivo de este estudio es actualizar el conocimiento de este tipo de neoplasia, mejorar la perspectiva diagnostica y el abordaje terapéutico.

Palabras clave: Tumor Krukenberg, Masas anexiales malignas, Cáncer gástrico.

Abstract:

Krukenberg's tumor is a malignant ovarian adnexal mass, frequently bilateral, its primary origin is mucosa-secreting gastric neoplasm, in approximately 90% of reported cases. The present study reports the case of a 30-year-old patient, with ultrasound findings of a right ovarian mass with malignant characteristics (mixed content, irregular borders, large internal vascular flow) plus ascites. At the Hospital de Especialidades Eugenio Espejo Quito-Ecuador, a patient is received by the Gynecology service, imaging and laboratory studies are expanded and it is concluded as a Krukenberg tumor, later managed by the clinical oncology service, due to the profound general condition Altered patient, the surgical procedure was contraindicated, the advanced stage of the pathology was determined and she was sent for palliative care. There is little scientific literature on this topic at the local level, so the objective of this study is to update the knowledge of this type of neoplasia, improve the diagnostic perspective and the therapeutic approach.

Key words: Krukenberg Tumor, Malignant Annexial Masses, Gastric Cancer.

Introducción:

El tumor de Krukenberg es una patología metastásica maligna de origen ovárico, cuyo principal detalle anatomo-patológico es un adenocarcinoma en anillo de sello, con alto contenido en mucina, cuyo origen primario es en gran parte de los casos un sitio gastrointestinal. (Agnes, Biondi, & Ricci, 2017)

La OMS define al tumor de Krukenberg como una metástasis ovárica que se caracteriza por la presencia de células mucinosas con núcleos excéntricos denominados “en anillo de sello” sumado a la presencia de proliferación psudosarcomatosa de origen ovárico. (Aziz, 2020)

Friederich Krukenberg es el precursor de esta patología, describió en el año 1896 un tipo de masas tumorales ováricas de morfología poco usual, más tarde denominadas Tumor de Krukenberg, basado en 6 casos de tumores ováricos atípicos, describió una nueva neoplasia de ovario de tipo sarcomatosa, guiado por el aspecto de las células malignas lo denominó como fibroma primitivo, resaltando la presencia de células mucosecretoras en forma de anillo de sello. (Pozo & De la Roche, 2009)

Para el año 1902, el profesor Schlagenhauffer, tras estudiar más a fondo esta nueva patología, publico un artículo en el que plantea la hipótesis, que no se trata de un tumor primario de ovario, lo designó como una metástasis de una probable neoplasia epitelial distante. Años más tarde se afirma esta hipótesis y se designa su origen al de un adenocarcinoma con células en anillo de sello, frecuentemente de origen gástrico, relacionado con una desequilibrada reacción desmoplástica. (Pozo & De la Roche, 2009)

Epidemiológicamente se considera una entidad infrecuente, que se ubica entre el 1 – 2 % de todos los tumores ováricos malignos, variando ampliamente en otras regiones como Japón, donde se registran altas tasas de prevalencia de cáncer gástrico, el tumor de Krukenberg llega a constituir 17,8% de todas la patologías ováricas malignas. (Agnes, Biondi, & Ricci, 2017) El primario más común de la enfermedad es el estómago (76%), seguido del área intestinal comúnmente colon

o recto (11%), páncreas (6%), mama (4%), sistema biliar y apéndice (3%). (DeCoste & Offman, 2018)

La presentación clínica es variada e inespecífica, predominando la ascitis sumada a síntomas ginecológicos múltiples, en otras ocasiones constituyen hallazgos incidentales intraoperatorios. Los hallazgos macroscópicos revelan un tumor de características homogéneas, sumado a un aumento prolijo de los ovarios que mantiene la forma de estos, sus dimensiones medias son de 5 a 10 centímetros en promedio, de consistencia sólida, en términos histopatológicos según el autor (Alvarado, Rodriguez, & Castellan, 2013) " se caracteriza por presentar células en anillo de sello con producción intracelular de mucina y reacción sarcomatoide difusa del estroma ovárico".

Se describen algunas hipótesis con respecto a las vías de diseminación para que se produzca la invasión ovárica a partir de células malignas de tejido gástrico, intestinal u otro origen, estas son: por continuidad, por vía peritoneal, por vía linfática, por vía sanguínea. (Kiyokawa, Young, & Scully, 2006) La terapéutica de esta patología es multidisciplinaria, en dependencia del estado general de la paciente, basándose en la cirugía radical (exéresis del tumor primario y de las metástasis), sumado a una quimio-hormono-inmunoterapia, cuyo protocolo certero de manejo queda aún por definirse. (Lionelli & De Luca, 2018)

En temas de pronóstico y supervivencia, se menciona según las características clínicas de cada paciente, entre 7-12 meses de supervivencia, se puede alargar hasta los 29 meses en dependencia de que el tumor digestivo sea el primer síntoma. A los 5 años la supervivencia es del 12%. "La muerte de estas pacientes suele sobrevenir por carcinomatosis peritoneal, en definitiva, el pronóstico es malo y la evolución rápida". (Lionetti R, 2009)

Tomando en consideración que esta patología es altamente infrecuente, de evolución desfavorable, se realiza la presentación de este caso clínico y revisión de bibliografía que aclare alguno puntos de este interesante tema, tanto en el ámbito epidemiológico, diagnostico, terapéutico,

que contribuya a la comunidad científica a desarrollar nuevas estrategias locales para así poder iniciar con un manejo óptimo de este tipo de patología, evitando la demora en diagnóstico, tratamiento y mejorar el pronóstico de nuestras pacientes.

Justificación:

El Tumor de Krukenberg es una entidad maligna, con una baja prevalencia en el mundo occidental, por muchos años subdiagnosticada y que hasta el momento no consta de una secuencia diagnóstica adecuada, ni paradigmas claros para el manejo óptimo de la misma. Es por esto que, en centros de alta complejidad se brinda a este tipo de cuadros clínicos un abordaje basado en el Protocolo diagnóstico y terapéutico de Masas Anexiales, sin embargo, muchas veces no se dispone de suficiente información local, datos epidemiológicos o experiencia en este campo, por lo que se comenten errores diagnósticos, seguido de errores terapéuticos que entorpecen el pronóstico del cuadro.

Por lo indicado, considero importante exponer este caso clínico al tratarse de una paciente joven de nuestra población, contribuyendo a ampliar el fondo bibliográfico local de reportes de masas anexiales, en este caso una patología con baja prevalencia mundial. Se analiza además las opciones terapéuticas, y las limitantes de la misma debido a que una gran parte de pacientes son diagnosticadas en etapas avanzadas y a su vez se considera también en el estudio el pronóstico de la misma.

Aspectos bioéticos:

El estudio ha sido evaluado y aprobado por el Subcomité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Se garantiza la protección de la integridad e imagen de la paciente participante en la investigación, sin menoscabo de sus datos personales y reservados.

El caso clínico se obtiene del sistema informático HOS-VITAL, de la historia clínica de la paciente y se tendrá un especial cuidado en el manejo de la identidad, garantizando su confidencialidad. La información obtenida es confidencial y únicamente para uso de la realización

de este trabajo, previa aprobación del departamento de docencia del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Se realizó consentimiento informado firmado y autorizado inicialmente por la paciente, posteriormente por el familiar, que consta entre los documentos de este estudio.

El objetivo de este estudio se centra en la exposición de un caso reciente en nuestro medio, pertinentes para entender la evolución agresiva del mismo, así como realizar una revisión bibliográfica y actualizar conceptos, abordajes diagnósticos y terapéuticos del Tumor de Krukenberg.

Marco teórico:

Concepto actual:

El tumor de Krukenberg es una patología metastásica maligna de origen ovárico, cuyo principal detalle anatomopatológico es un adenocarcinoma en anillo de sello, con alto contenido en mucina, cuyo origen primario es en gran parte de los casos un sitio gastrointestinal. Comúnmente, estos tumores son bilaterales (más del 80%), con fundamento en su naturaleza metastásica. (Agnes, Biondi, & Ricci, 2017)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a esta patología con dos criterios básicos: “a) Metástasis ovárica caracterizada por la presencia de células malignas de estirpe epitelial mucosecretoras en «anillo de sello» y b) existencia de proliferación pseudo-sarcomatosa del estroma ovárico.” (Aziz, 2020)

Historia:

Se describió por primera vez en 1896 por Friedrich Ernest Krukenberg (1871-1946), quien anunció en su tesis un nuevo tipo de neoplasia de ovario de tipo sarcomatosa por el aspecto de las células malignas, a las que denominó como “fibrosarcoma ovarii mucocellulare (carcionamatoides)”. En 1902 el profesor Schlagenhauffer propuso que este tumor no pertenecía a una entidad primaria del ovario sino a una metástasis de una probable neoplasia epitelial. Años más tarde se confirmaría que se trataba de una metástasis de adenocarcinoma con células en anillo de sello, comúnmente

de origen gástrico, caracterizado por una desproporcionada reacción desmoplástica. En el año 1960, Woodruff y Novak establecieron los criterios histológicos para definir a esta patología: evidencia de células en anillo de sello y la infiltración difusa del estroma con apariencia sarcomatosa. (RH, 2006)

Epidemiología:

Este tipo de tumor se puede presentar en todos los grupos etarios, se describe la edad promedio de diagnóstico a los 45 años. Del total de tumores de ovario diagnosticados, los tumores de Krukenberg representan alrededor del 1% al 2%. Se observa mayor incidencia en países orientales como Corea, Japón y China, donde el tumor se aproxima al 20% de todas las patologías malignas de ovario. (Aziz, 2020) En Ecuador los datos estadísticos reportan una incidencia de cáncer gástrico en mujeres entre el año 1985 al 2013 del 1.6 por 100.000 personas al año, con una mortalidad del 0.9 por 100.000 personas al año, no se dispone de datos estadísticos de tumor de Krukenberg. (Fabian, Corral Cordero, & Cueva Ayala, 2018)

Entre el 70 a 90% de los adenocarcinomas muco-secretores que preceden a este tumor tienen origen en la mucosa gástrica, un 14% parten de la mucosa del colon, 5% del páncreas o vesícula biliar y finalmente un 2% origen apendicular. Se menciona en bajo porcentaje secundario a carcinomas de órganos extradigestivos como tiroides, mama o vejiga. (Matsushita H, 2016)

Patogénesis:

Se plantea que los tumores de células estromales en anillo de sello son de origen mesenquimatoso ovárico. Caracterizado por: a) la presencia de fibras reticulares alrededor de las células individuales, b) ausencia de material de membrana basal asociado o uniones intercelulares, c) perfil inmunohistoquímico de los casos descritos. Se ha observado también células fusiformes blandas y vacuoladas de forma variable en el estroma ovárico o áreas similares a fibromas en el tumor de células estromales en anillo de sello. (DeCoste & Offman, 2018)

Recientemente Roth y Ramzy propusieron *"tumor de células estromales en anillo de sello"* como un nombre más apropiado para definir esta variedad histológica, para resaltar el origen sospechoso de células estromales de este tipo de neoplasias. Además, proponen distinguir tumor de células estromales en anillo de sello con y sin áreas de fibroma, mencionando que los primeros se originan dentro de un fibroma mientras que los segundos parten directamente del estroma ovárico. Esta distinción, define el rango de edad en el que aparecen los tumores sin un componente similar a un fibroma a los 21 a 42 años. (Roth LM, 2014)

El profesor Kopczynski recientemente, describió un caso de tumor de células estromales en anillo de sello en una mujer de 79 años en el que utilizaron secuenciación de última generación para cribar el tumor en un total de 50 oncogenes y genes supresores de cáncer. Se reveló una delección en el exón 3 de *CTNNB1*, que codifica la región de fosforilación β del glucógeno serina-quinasa 3 de la β-catenina. Esto daría lugar a errores en la degradación de la β-catenina y la activación posterior de la vía Wnt. Se comparó con hallazgos inmunohistoquímicos, que se correlacionan con lo descrito, incluyendo: una fuerte expresión nuclear y citoplásmica de β-catenina y expresión nuclear de ciclina D1. Se observó también una mutación de significado desconocido en el gen de la quinasa 3 de Janus. (Kopczynski J, 2016)

Vías de diseminación:

Las vías de diseminación aún se mantienen inconclusas, se barajan hipótesis en las que se menciona la vía peritoneal y hematógena con mayor fuerza, menos probable por contigüidad o por vía linfática. Se describe una gran reacción desmoplástica del ovario frente a este tipo de metástasis, sin embargo no ha sido estudiada ni definida por completo, la hipótesis menciona que las células neoplásicas epiteliales, con la ayuda de productos tumorales, inducen una reacción proliferativa desproporcionada del estroma ovárico con células fusadas y abundante depósito de colágeno. (Young, 2020)

La vía transcelómica recientemente descrita, menciona que las células cancerosas activas se diseminan directamente mediante ruta abdominal a los órganos adyacentes. Debido a que la

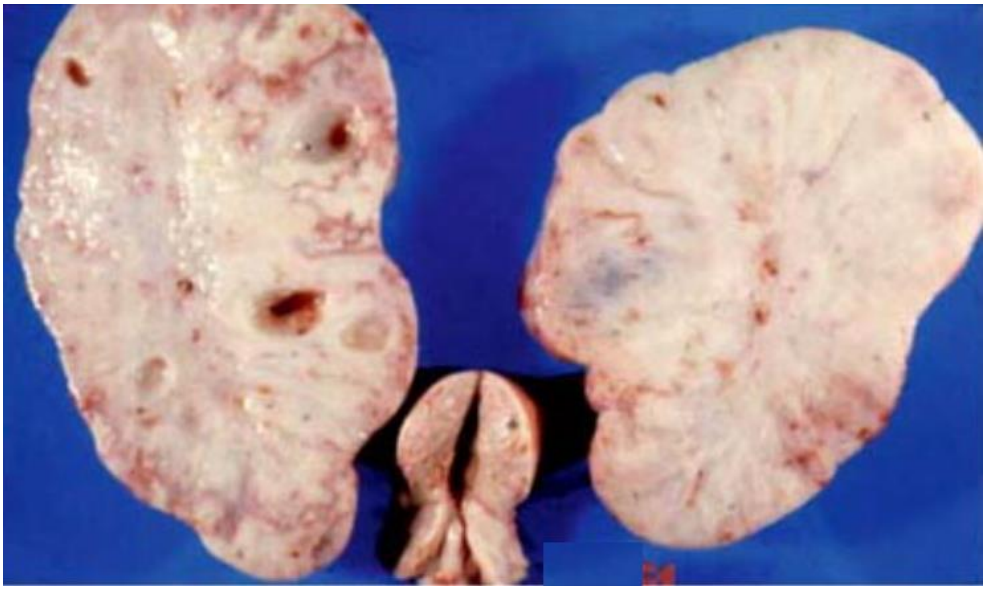
mayoría de esta variante de tumores se diagnostica a edad avanzada, se plantea la hipótesis que este tumor logra metástasis a través de vías mixtas. La edad promedio en la que se diagnóstica el tumor de Krukenberg se relaciona con el aumento progresivo de la red vascular de los ovarios, lo que sustenta la hipótesis de diseminación linfática y hematógena. (Kiyokawa, Young, & Scully, 2006)

Hallazgos Histopatológicos:

Los tumores de Krukenberg, suelen presentarse como una masa de moderado tamaño, irregularmente esférica o arriñonada, de consistencia dura, se describe también en algunos casos áreas de reblandecimiento a causa de los frecuentes fenómenos de quistificación y necrosis. Cabe indicar el carácter a menudo abollonado del tumor y el aspecto brillante, gris o blanco nacarado de su superficie externa. (Cabero Roura, 2012) Mirar bien el ejemplo y corregir en el resto del texto

Figura 1. *Imágenes macroscópicas del tumor de Krukenberg*





1.Útero en el centro, tumores de ambos ovarios, superficie multinodular. 2. Superficie de corte con áreas sólidas y quísticas.

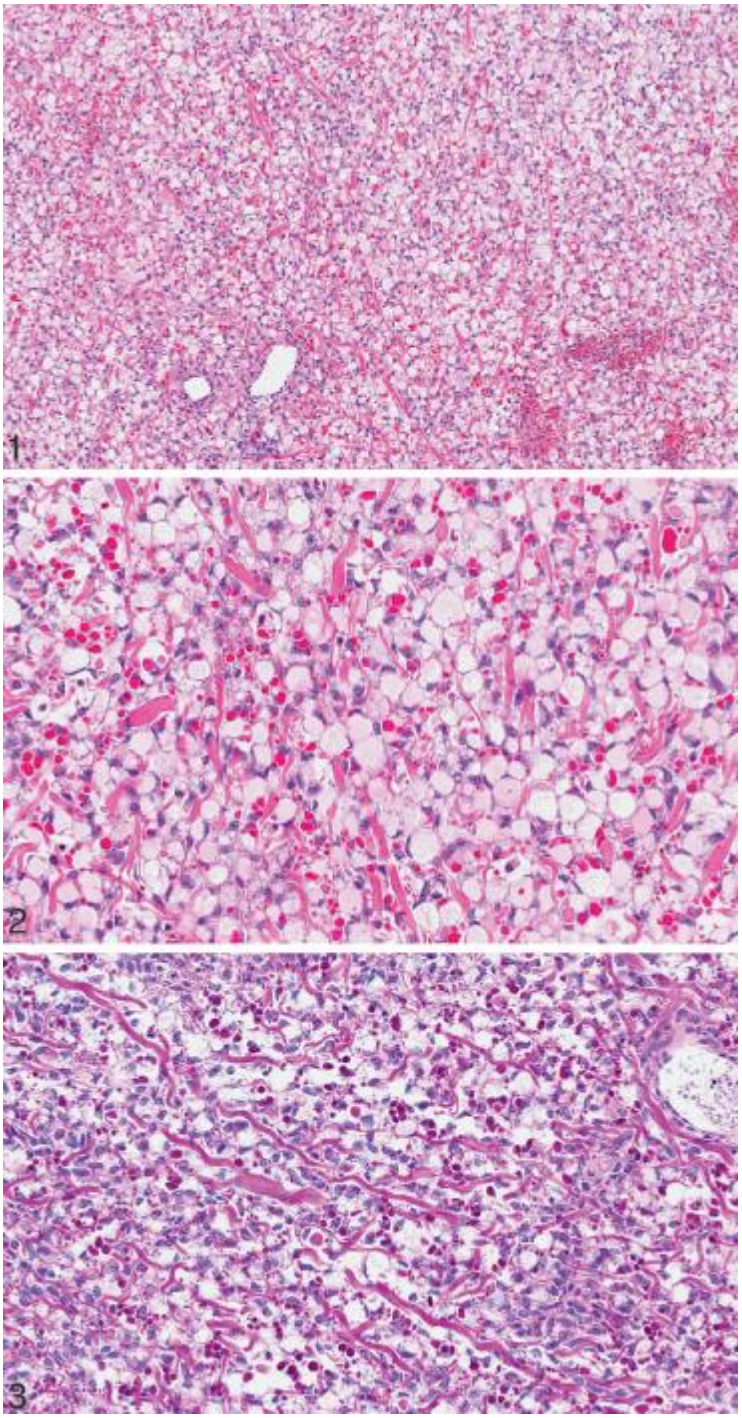
Tomado de: (Sanchez Lihon, 2009),

Elaborado por: Guerrero A., (2021)

El cuadro histológico suele reconocerse formado por pequeñas agrupaciones de células epiteliales mucíparas, incluidas en el estroma fibroso, más o menos maduro, que en algunos casos puede adoptar incluso aspecto sarcomatoide. Estas células muestran un patrón peculiar caracterizado por el acúmulo de material mucinoso y consiguiente desplazamiento periférico del núcleo, que aparece aplanado y comprimido contra la membrana, tomando la forma de una sortija o anillo de sello, reconocible sobre todo en las tinciones de mucicarmín. (Aziz, 2020)

Histoquímicamente, las mucinas intracitoplasmáticas del anillo de sello son neutras y ácidas y son teñidas con mucicarmín de Mayer, ácido Schiff con digestión con diastasa y tinción con azul alcián. Inmunohistoquímicamente, se tiñen negativamente para inhibina y vimentina y positivamente para citoqueratina (AE1 / AE3) y antígeno de membrana epitelial. (Roth LM, 2014)

***Figura 2**. Vista histológica del tumor de Krukenberg*



1. El tumor de células estromales en anillo de sello está compuesto por láminas de células con apariencia de anillo de sello (hematoxilina-eosina, aumento original × 40). 2. Células en anillo de sello contienen un núcleo excéntrico desplazado por una única vacuola transparente a ligeramente eosinofílica. Los núcleos son suaves con contornos suaves y cromatina uniforme, y las mitosis son raras. En un subconjunto de casos hay bandas de colágeno dispersas de grosor variable y glóbulos hialinos eosinofílicos (hematoxilina-eosina, aumento original × 200). 3. La tinción de ácido periódico-Schiff puede resaltar los glóbulos eosinófilos intracelulares o extracelulares (aumento original × 100).

Tomado de: (DeCoste & Offman, 2018),

Elaborado por: Guerrero A.,(2021)

Historia clínica y examen físico:

Comparado con los cánceres primarios de ovario, los tumores de Krukenberg se presentan con más alta frecuencia en mujeres jóvenes, probablemente porque el ovario funcionante es propenso a la metástasis resultante del riego sanguíneo ovárico de alto flujo, en estado normal. Las mujeres premenopáusicas tienen un mayor riesgo de metástasis ováricas, y el diagnóstico de tumores de Krukenberg se produce a una edad media de la paciente de 48 años (rango, 27-65 años), mientras que el diagnóstico de cáncer de ovario primario se produce a una edad media de la paciente de 63 años (rango 55-64 años). (Wu, Zhao, & Mi, 2015) Se menciona otros factores que aumentan la incidencia de tumores de Krukenberg en este grupo más joven, por un lado se expresa que los adenocarcinomas gástricos observados en mujeres menores de 40 años comúnmente es del tipo de células en anillo de sello (infiltración difusa), y por otro lado en pacientes mayores el lugar de origen glandular. Tipo formador (intestinal) es visto con más frecuencia, y tienen predilección por hacer metástasis a los ovarios. (Matsushita H, 2016)

Clínicamente los pacientes suelen presentar dolor abdominal o dolor pélvico, dispareunia, distensión abdominal, irregular sangrado vaginal debido a metástasis ováricas o una combinación de estos síntomas. Frecuentemente, el tumor primario no causa los síntomas de presentación. (Aziz, 2020)

Diagnóstico:

Al tratarse de una patología de signos y síntomas inespecíficos, el diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y la obtención de imágenes (tomografía computarizada TAC o una ecografía del abdomen y pelvis). Estos tumores aparecen como masas ováricas bilaterales y suelen parecer sólidos, pero en algunos casos también pueden ser quísticos. El apoyo de laboratorio usado regularmente es el nivel preoperatorio de CA-125, pueden elevarse y disminuir después de la

resección del tumor. (Cabero Roura, 2012)

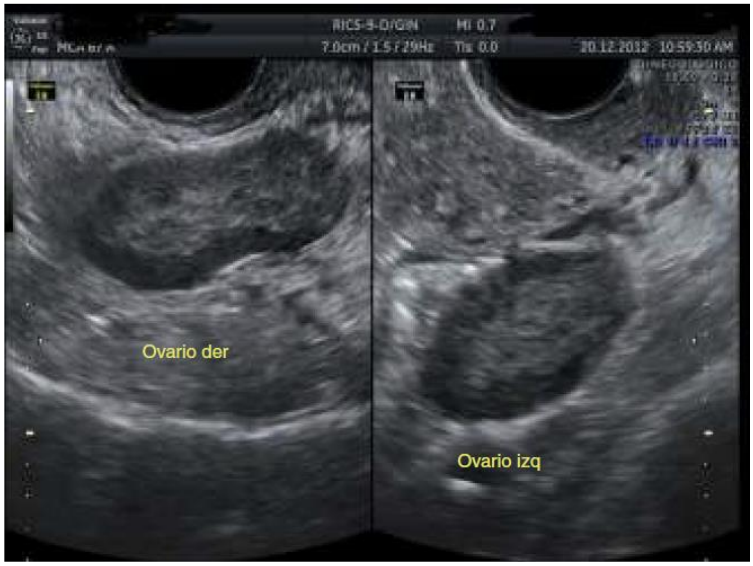
Estos valores se utilizan para: seguimiento a la evolución clínica, y valorar resección completa del tumor a medida que disminuyan los niveles, diagnosticar la diseminación metastásica a los ovarios en pacientes con antecedentes de otras patologías malignas. Se utilizan también como un medidor pronóstico, se demostró en un estudio que los niveles de CA-125 superiores a 75 U / ml se asociaron con una disminución de la supervivencia a 5 años, frente a los pacientes con niveles inferiores. (Matsushita H, 2016)

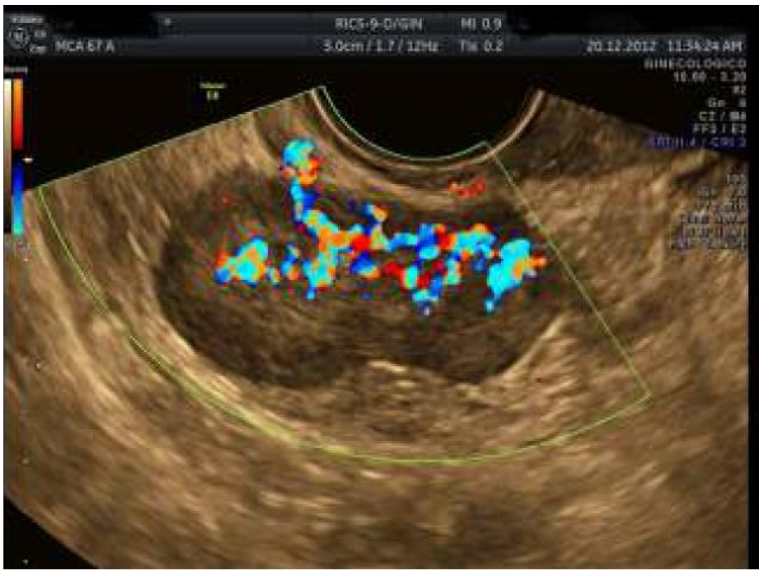
La ecografía es comúnmente la modalidad inicial de elección para estudiar cualquier sospecha de anomalía ovárica, pese a que la tomografía computarizada puede ser en muchos casos la primera en solicitarse en pacientes con sospecha de patología ovárica con síntomas abdominales y pélvicos. En el ultrasonido, las metástasis de Krukenberg pueden ser sólidas si hablamos de tumor primario de estómago o mama, sólidas mixtas y quísticas si hablamos de tumor primario de colon, recto, apéndice, vías biliares, o con menos frecuencia, masas predominantemente quísticas en tumor primario de colon o apéndice.

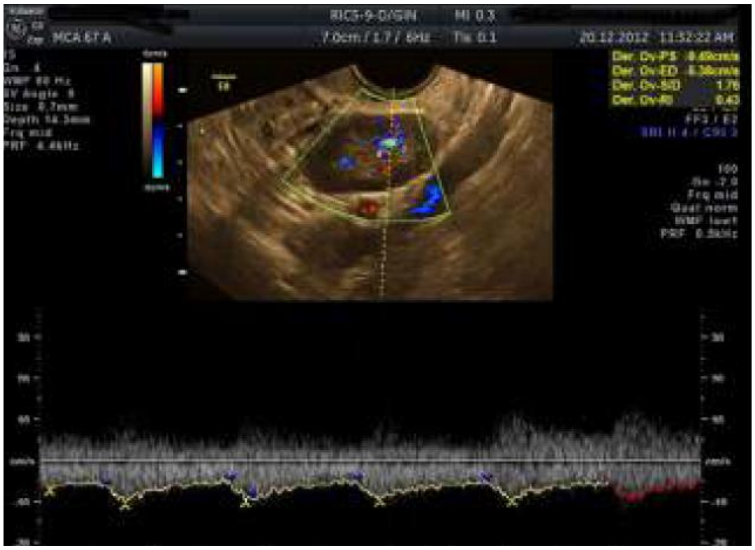
El componente sólido es heterogéneamente isoecóico a hiperecoico. (Alcázar JL, 2003) Un hallazgo característico es la formación de una estructura quística similar a una polilla. El estudio Doppler suele mostrar vasos tumorales desordenados con flujo de baja impedancia. Se realizo un estudio retrospectivo de 31 participantes con metástasis ovárica confirmada por histopatológico, donde se describió la presencia de un vaso periférico principal en metástasis ováricas de características sólidas, visto en una configuración con forma de árbol que atraviesa la parte central de una masa ovárica sólida, que se conoce como el signo del vaso principal. (Testa AC, 2008)

En contraposición, los tumores ováricos primarios epiteliales se observan con márgenes mal definidos, un componente sólido hipoecoico irregular con proyecciones papilares, áreas quísticas moderadamente ecogénicas de tamaño variable y tabiques gruesos irregulares. (Chen CY, 2007)

Figura 3. *Hallazgo ecográfico del tumor de Krukenberg*


Ovario der
Ovario izq





1. Tumores ováricos bien definidos, bilaterales, con forma arriñonada, sólidos, con un centro hiperecogénico y un halo subcapsular hipoecogénico.2. Vasos intratumorales ramificados, provenientes de una sola arteria que penetra en el tumor desde su periferia hacia el centro. 3. La velocimetría doppler de los tumores fue de baja resistencia (IR 0,43) y velocidad promedio (S/D) de 1,73.

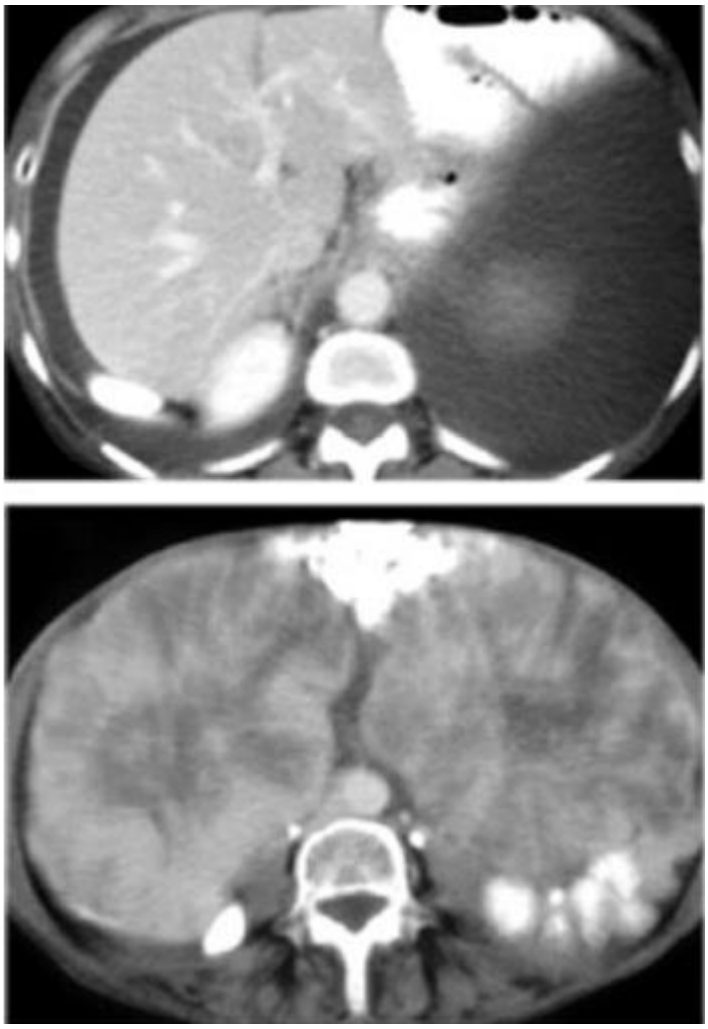
Tomado de: (Serrano Dávalos & Moncayo Cadena, 2016),

Elaborado por: Guerrero A., (2021)

La tomografía computarizada se utiliza para definir la extensión de la afectación extra ovárica, incluyendo la invasión del intestino delga y grueso, el uréter, la vejiga urinaria y órganos abdominales, y ayuda también a evaluar la presencia de cualquier tumor primario extra ovárico. En el mismo estudio de tomografía computarizada, el estómago, colon, apéndice, páncreas y las vías biliares deben estudiarse en busca de alteraciones o masas, y si se da el caso de identificar una masa, debe plantearse fuertemente un tumor de Krukenberg (Karaosmanoglu AD, 2019).

Para los pacientes con antecedentes patológicos personales conocidos de carcinoma de colon o gástrico, la presencia de una masa ovárica sólida y quística mixta observada en la tomografía computarizada debe considerarse metastásica hasta que se demuestre lo contrario. (Kuhlman JE, 1989)

Figura 4. *Hallazgo tomográfico del tumor de Krukenberg*



1. Se muestran cambios propios de una gastrectomía total, también se observa ascitis. 2. Se observan dos grandes masas ováricas sólidas simétricas sin áreas quísticas. Las áreas hipodensas lineales representan tractos fibrosos gruesos, parte de la reacción desmoplástica típica de este fenómeno.

Tomado de: (Varela & Castro, 2006),

Elaborado por: Guerrero A., (2021)

En la resonancia magnética, las áreas sólidas parecen ser hipointensas en T1 y T2 debido a la intensa reacción del estroma ovárico, y muestran restricción de la difusión y realce en las secuencias con contraste. Se presenta hiperintensidad en T2 en áreas quísticas, lo que representa una mucina que no capta contraste. Las áreas sólidas en T2 hipointensas en una masa ovárica son

características de los tumores de Krukenberg, en especial si se trata de tumores bilaterales con espacios quísticos uniformes, márgenes definidos y forma ovalada. (Karaosmanoglu AD, 2019)

Diagnóstico diferencial:

Los tumores de Krukenberg deben diferenciarse de las neoplasias ováricas con un patrón tubular o anular, incluyendo: carcinoma endometroide, el tumor de células de Sertoli-Leydig (tiene ausencia de células en anillo de sello, tinción para inhibina positiva y negativa para citoqueratina) y tumor de origen de Wolff. Las neoplasias de ovario con mucina se tiñen de forma similar al tumor de Krukenberg, pero se tiñen positivamente también para cromogranina y sinaptofisina que pueden diferenciarlos del tumor de Krukenberg. (Aziz, 2020)

Manejo y tratamiento:

El tumor de Krukenberg se relaciona con un mal pronóstico debido a su agresividad, dificultad en el diagnóstico y eficacia mínima del tratamiento. Se proponen varios tratamientos, como la cirugía cito-reductora, la quimioterapia adyuvante y / o la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Hasta el momento, no está claro el tratamiento o combinación de tratamientos que se relacionen con una mejor supervivencia. Con radioterapia no se ha demostrado un papel significativo en el pronóstico de los pacientes con tumor de Krukenberg. (Lionelli & De Luca, 2018)

Un estudio retrospectivo mostró que los pacientes que se sometieron a cirugías paliativas, incluida la salpingo-oferectomía unilateral o bilateral sola, o una histerectomía total combinada con salpingo-oferectomía bilateral, tuvieron una mediana de supervivencia global de 17 meses. (Yu P, 2017) En una revisión sistemática publicada en el 2019, se evaluó el protocolo terapéutico con más eficacia en términos de supervivencia global, incluyeron veinte estudios retrospectivos, con un tamaño de muestra total de 1533 pacientes.

Los tratamientos utilizados fueron: en 18 estudios cirugía cito reductora, quimioterapia en 13 estudios, quimioterapia intra-peritoneal hipertérmica en 7 estudios, quimioterapia neo-adyuvante

en 2 estudios y algunas combinaciones de estos en 6 estudios. Siete estudios mostraron que la cirugía cito reductora mejoró significativamente la supervivencia global comparada con otros tratamientos o la asociación de tratamientos sin ella.

Once estudios demostraron que la cirugía cito reductora satisfactoria sin residuos tuvo una supervivencia global significativamente mejor que cirugía cito reductora con residuos. Cinco estudios mostraron que la quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia global, pero otros cinco demostraron que no. Dos estudios mostraron que quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en asociación con cirugía cito reductora mejoró la supervivencia global, así mismo otro estudio mostró que la eficacia de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica era comparable a la quimioterapia. (Young, 2020)

Pronóstico:

Citando el pronóstico reportado en la mayoría de estudios, debido a la naturaleza bilateral y metastásica agresiva de esta enfermedad, el pronóstico sigue siendo malo. Los pacientes generalmente fallecen en 2 años con una mediana de supervivencia de 14 meses informada en la literatura. La mediana de supervivencia global de los pacientes con tumor de Krukenberg es de 11 meses para origen gástrico, 21,5 meses para origen colo-rectal, 31 meses para origen respiratorio y 19,5 meses para los de otro tipo. (Peng W, 2012)

Descripción del caso:

Paciente de 30 años, antecedentes clínico quirúrgico relevantes: cesárea hace 11 y 5 años, antecedentes ginecológicos: menarca: 11 años, citología: nunca, fecha de última menstruación: 11/04/2020, antecedentes patológicos familiares: hermano menor: cáncer de colon. Se recibe a paciente en el servicio de Ginecología, en mal estado general, dificultad respiratoria secundaria a distención abdominal severa, signos vitales de ingreso sugestivos de inestabilidad hemodinámica, tensión arterial: 90/40 mmhg, frecuencia cardiaca: 120 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 24 respiraciones por minuto, saturación oxigeno: 88% aire ambiente, , destaca al examen físico:

ojos con escleras ictéricas ++/+++, a nivel pulmonar: murmullo vesicular disminuido en bases pulmonares, abdomen: distensión abdominal, ruidos hidroaéreos disminuidos, doloroso a la palpación en epigastrio y fosas iliacas, onda ascítica presente, masa bilateral no valorable en su tamaño por presencia de ascitis, en región inguino genital: genitales externos de nulípara, se evidencia secreción blanquecina en poca cantidad no mal olor, presencia de sonda vesical por la que drena orina colúrica, tacto vaginal: cérvix posterior cerrado se palpa masa dura fija. Tacto rectal: presencia de masa aparentemente lobulada, fija, dura, no se puede valorar tamaño por ser de gran extensión.

Abordaje del caso:

Se analiza caso en staff médico del servicio de ginecología, se realiza compensación de cuadro clínico de paciente y abordaje diagnóstico, según protocolo de masas anexiales (**Figura 6.**). Inicialmente se opta por dos vías, excluir una entidad que amerite intervención urgente (por ejemplo embarazo ectópico, torsión ovárica) y excluir una enfermedad maligna. En este punto se analiza edad de paciente, y hallazgos hasta ese momento obtenidos tanto del historial clínico, como de los exámenes realizados (ecografía transvaginal, ecografía abdominal, marcadores tumorales).

Tratándose de una paciente premenopáusica, habiendo descartado embarazo previamente, con hallazgos ecográficos de masa anexial con características de malignidad, marcadores tumorales ligeramente elevados de acuerdo a los rangos establecidos, si bien es cierto y conveniente aclarar los marcadores tumorales no representan una vía diagnóstica determinante tanto en sensibilidad y especificidad para patología distinta a origen epitelial ovárico, se establece a cuadro de paciente como patología potencialmente maligna.

Se estudian tres vías probables de malignidad para patología anexial: a. Cáncer de ovario, la variedad histológica más común es el carcinoma epitelial de ovario, en el caso clínico estudiado no coinciden los valores de marcadores tumorales para hacer determinante este diagnóstico. Se incluyen también en esta variante los tumores de células germinales y los tumores del estroma del

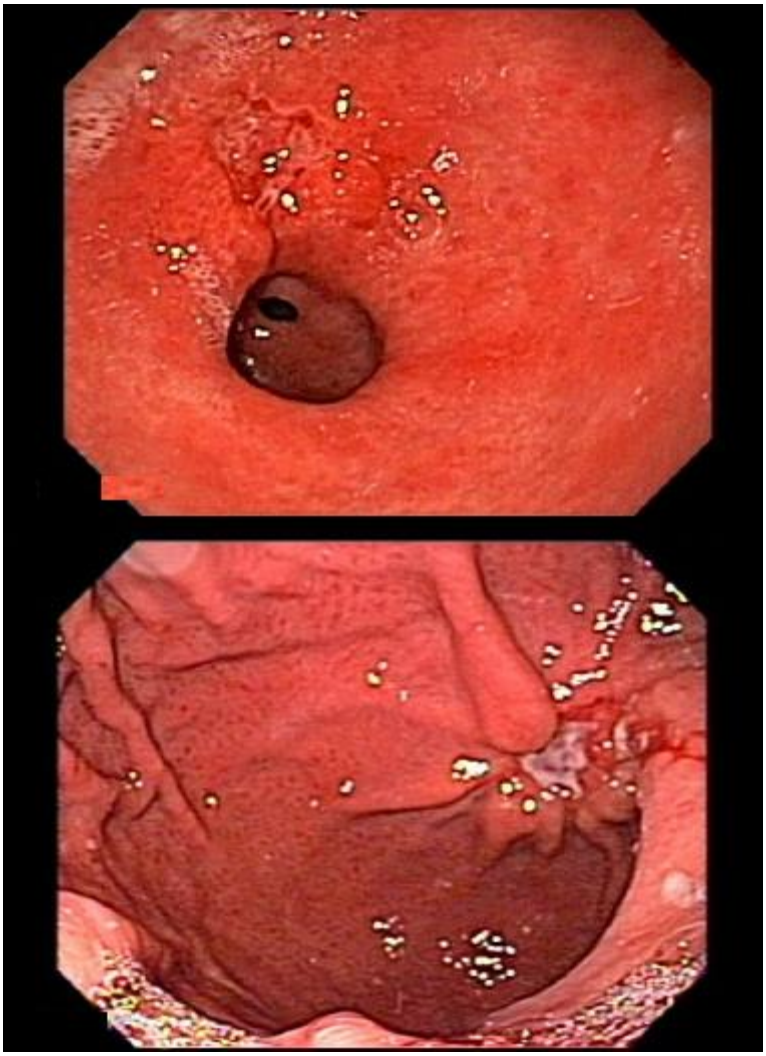
cordón sexual, según los hallazgos clínicos y ecográficos del caso se descarta este origen, b. carcinoma de trompas de Falopio o peritoneal, que pueden presentarse con o sin una masa anexial, se descarta esta opción tanto por el predominio de síntomas extra ginecológicos en la paciente como por el hallazgo ecográfico que confirma una masa dependiente de ovario, c. Enfermedad metastásica de otro cáncer primario: cáncer de estómago y de mama son las neoplasias malignas más comunes que hacen metástasis a los ovarios. En este contexto, considerando la clínica de la paciente, con presencia de síntomas digestivos, alteración hepática, se decide evocar el estudio en esta categoría, y se amplía los estudios diagnósticos, y manejo multidisciplinario, con las especialidades de coloproctología, gastroenterología, hematología. Entre los hallazgos relevantes resaltan:

Paraclínicos: biometría hemática: Hemoglobina. 8.70 hematocrito 28.90% plaquetas 652000, bilirrubina total: 5.87 bilirrubina directa: 5.08 tgo: 493 tgp: 228. Biomarcadores: CA125 127 U/ml., CAE: 0.46 U/ml., AFP: 1.89 U/ml. Eco transvaginal: útero mide 7 x 3,8 x 3,4 cm. volumen 25 cc., miometrio homogéneo, endometrio central, ecogénico trilaminar , que mide 4,5 mm, se identifica masa ovárica derecha mixta, con presencia de folículos, y porciones sólidas que mide 8,7 x 7,8 x 9,8 cm., volumen 350 cc. Al flujo doppler color presenta vascularización central y periférica con un índice de resistencia de 0,38, masa ovárica izquierda 5,5 x 4,5 x 5,5 cm. volumen 77 cc. En su interior se aprecian folículos y porciones sólidas, que al flujo doppler color existe incremento de la vascularización central y periférica con un índice de resistencia de 0,55 sospechoso de malignidad. Presencia de abundante cantidad de líquido a nivel peri hepático, peri esplénico, correderas parieto cólicas y peri vesical, con un volumen de aproximado de 3000cc. Eco de abdomen: hígado de contornos definidos y tamaño disminuido, parénquima heterogéneo, con un patrón micro nodular a descartar cirrosis hepática.

Endoscopia digestiva alta con biopsia: estómago de aspecto retencionista con disminución marcada de motilidad y elasticidad, pliegues engrosados, edematosos que tienden a crecer hacia la luz y deforman completamente la misma, en unión de cuerpo y antro lesión infiltrativa irregular

cubierta por fibrina, retracción cicatrizal que ocupa completamente la luz sin permitir avance de equipo a regiones inferiores por proceso onco-proliferativo descrito. Impresión diagnóstica: descartar tumor de Krukenberg versus linfoma. Histopatológico: biopsia de cuerpo positivo para malignidad, adenocarcinoma moderadamente diferenciado infiltrante ulcerado categoría 5 (clasificación de Vienna) helicobacter pylori: +/+++.

Figura 5. *Hallazgos de endoscopia digestiva alta*

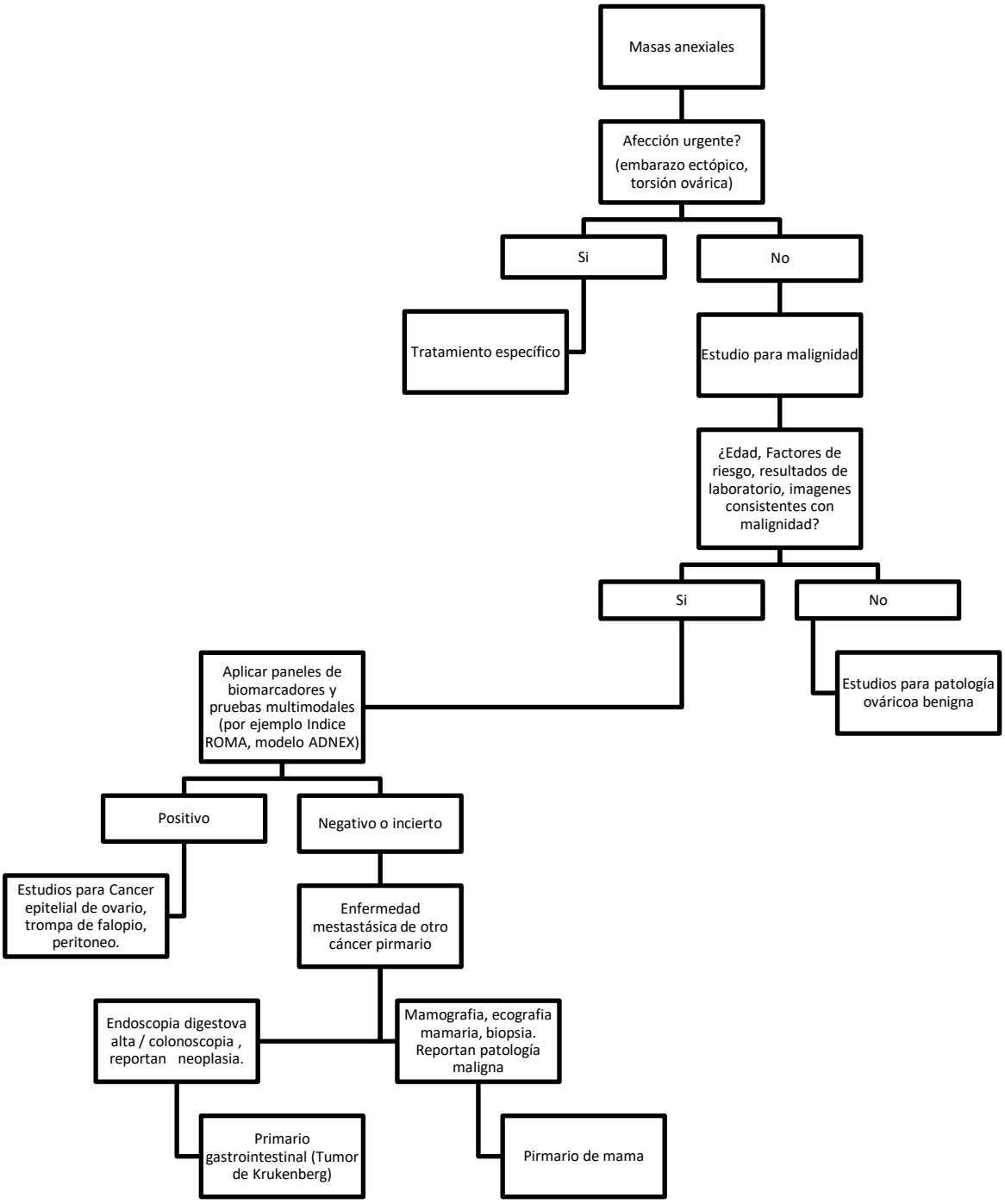


Tomado de: Servicio de gastroenterología Hospital Eugenio Espejo, archivos 2020.

Elaborado por: Guerrero A., (2021)

Con estos hallazgos, se establece el origen primario de la patología al estómago, confirmando el diagnostico de tumor de Krukenberg, paciente es valorada por el servicio de oncología clínica, quienes determinan un estadio avanzado de la enfermedad por lo que se descarta el recurso quirúrgico, proponen paracentesis evacuatoria, colocación de yeyunostomía para mejorar el estado nutricional, y posteriormente valorar probable quimioterapia para enfermedad avanzada, en dependencia de evolución de paciente. Paciente deteriora rápidamente, y en el mes de agosto es asistida en hospital de paliativos de la ciudad de Quito, con avanzado daño multiorgánico, donde finalmente fallece en el mes de agosto del 2020.

Figura 6. *Protocolo aplicado para diagnóstico de masas anexiales*



Elaborado por: Guerrero A., (2021)

Discusión:

El tumor de Krukenberg es una neoplasia maligna del ovario como resultado de una metástasis de origen primario. (An-Chieh Liu A, 2018) La edad promedio de diagnóstico es entre la tercera o cuarta década de vida por una mayor vascularidad del ovario aumentando el riesgo de metástasis por diseminación hematógena, el diagnostico también es proporcional al origen del tumor primario siendo hasta en un 70% de origen gastrointestinal por lo que aumenta indirectamente al presentar antecedentes familiares de cáncer colono rectal. Los hallazgos clínicos son inespecíficos, desencadenados por un aumento del tamaño del tumor que a menudo es bilateral en aproximadamente el 80% de los pacientes. (An-Chieh Liu A, 2018) Se evidencia en su mayoría con síntomas gastrointestinales, dolor y distención abdominal hasta en un 42%, ascitis en un 39% y pérdida de peso 6%. (Agnes, Biondi, & Ricci, 2017) El diagnostico principal se orienta en la histopatología, sin embargo se debe realizar una serie de exámenes como la exploración física, bioquímica sanguínea y exámenes de imagen. (Ondřej, Laco, & Špaček, 2017) A la ecografía pélvica se observa generalmente masas ováricas solidas bilaterales (An-Chieh Liu A, 2018) se recomienda realizar una tomografía computarizada de abdomen, tórax y pelvis con contraste intravenoso para localizar el origen del tumor primario así como la extensión de la enfermedad sin embargo la localización del tumor primario puede ser desconocida en un 15%. (Yu P, 2017) La endoscopia no se recomienda de rutina en paciente con cáncer de sitio primario desconocido a menos que se tenga síntomas específicos o imágenes que sugieran el tracto gastrointestinal como ubicación del tumor primario. (Ondřej, Laco, & Špaček, 2017)

El tratamiento es variable y no protocolizado sin embargo dependiente del estadiage del paciente como su evolución clínica. Puede incluir desde una histerectomía abdominal total con salpingooforectomia bilateral hasta una metastasectomia ovárica. (Lionelli & De Luca, 2018) La quimioterapia es una opción terapéutica poco efectiva en gran parte de los pacientes.

El pronóstico representa en su mayoría un panorama desfavorable ya que el diagnóstico es

tardío y por lo tanto en estados avanzaos de la patología, aunque esta depende del origen del tumor en promedio va de 12 a 48 meses. (Agnes, Biondi, & Ricci, 2017) La mayoría de terapéuticas no conllevan un mejor pronóstico incluido la cirugía sin embargo la asociación de metastectomia en conjunto a quimioterapia derivado de un adenocarcinoma gástrico demostraron una mejor eficacia que por separado con un mayor pronostico. (Young, 2020)

Conclusiones y recomendaciones:

En pacientes femeninos en premenopausia con antecedentes familiares de Ca de colon, con signos sugestivos de patología anexial se debe realizar exámenes complementarios de imagen, la TAC permite buscar el origen primario como la diseminación de la patología para valorar el pronóstico, está indicado la endoscopia en pacientes con signos sugestivos de Ca en tracto gastrointestinal. No presenta un tratamiento estandarizado sin embargo este suele resultar agresivo y radical sin mejora considerable de sobrevida, la quimioterapia es una opción terapéutica sin embargo al asociase con citoreducción presenta mayores beneficios. El pronóstico en común es malo que va de los 10 a los 24 meses aproximadamente con solo un 10% superando los 5 años desde el diagnostico.

Referencias bibliográficas:

Agnes, A., Biondi, A., & Ricci, R. (2017). Krukenberg tumors: Seed, route and soil. *Surg Oncol.*, 438-445.

Alcázar JL, G. M.-M. (2003). Transvaginal gray scale and color Doppler sonography in primary ovarian cancer and metastatic tumors to the ovary. *Ultrasound Medical*, 243-247.

Alvarado, I., Rodriguez, A., & Castellan, J. (2013). Metastatic ovarian tumors: a clinicopathologic study of 150 cases. *Anal Quant Cytopathol Histpathol*, 241-248.

An-Chieh Liu A, C. C. (2018). A rare Krukenberg tumor arising from a primary adenocarcinoma of the small intestine. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 319-322.

Aziz, M. (2020). Cancer, Krukenberg Tumor. In StatPearls. StatPearls Publishing. *Stat Pearls*, 1,2.

Cabero Roura, L. (2012). *Ginecología y medicina de la reproducción.* Barcelona: Panamericana.

Chen CY, W. Y. (2007). The power doppler velocity index, pulsatility index, and resistive index can assist in making a differential diagnosis of primary ovarian carcinoma and Krukenberg tumors. *Journal Ultrasound med*, 921-926.

DeCoste, R., & Offman, S. (2018). Signet Ring Stromal Cell Tumor: A Legitimate (Benign) Mimic of Krukenberg Tumor. *Arch Pathol Lab Med.*, 1289-1291.

Fabian, Corral Cordero, F., & Cueva Ayala, P. (2018). Trends in cancer incidence and mortality over three decades in Quito - Ecuador. *Colombia medica*, 35-41.

Guerrero, A. (2012). Krukenberg tumor. Case report criticizes medicine. *Gamo*, 403.

Ja, B., & Chuang, A. (2018). Ovarian Metastases of Breast Cancers With Signet Ring Cells: A Report of 17 Cases Including 14 Krukenberg Tumors. *Gynecol Pathol*, 507-515.

Karaosmanoglu AD, O. M. (2019). Imaging in secondary tumors of the ovary. *Abdominal radiology*, 1493-1505.

Kiyokawa, T., Young, R., & Scully, R. (2006). Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations. *The American journal of surgical pathology*, 277–299.

Kodama, M., Moeini, A., Machida, H., & Blake, E. (2016). Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by Krukenberg tumor: a systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet*, 589-598.

Kopczynski J, K. A. (2016). Oncogenic activation of the Wnt/bcatenin signalling pathway in signet ring stromal cell tumor of the ovary. *Immunohistochem Molecular Morphology*, 28-33.

Kuhlman JE, H. R. (1989). Krukenberg tumors: CT features and growth characteristics. *South Med J*, 1215-1219.

Li W, W. H. (2012). Ovarian metastases resection from extragenital primary sites: outcome and prognostic factor analysis of 147 patients. *BMC Cancer.*, 12-278.

Lien, T. T. (2014). Tumor de Krukenberg. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 96,97.

Lionelli, R., & De Luca, M. (2018). Treatments and overall survival in patients with Krukenberg tumor. *Arch Gynecol Obstet*, 15-23.

Lionetti R, D. L. (2009). Prognostic factors in Krukenberg tumor. *Arch Gynecol Obstet*, 1155-1165.

Matsushita H, W. K. (2016). Metastatic gastric cancer to the female genital tract. *Mol Clin Oncol.*, 495-499.

Ondřej, K., Laco, J., & Špaček, J. (2017). The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic. *Clin Exp Metástasis*, 295,296.

Peng W, H. R. (2012). urgical treatment for patients with Krukenberg tumor of stomach origin:

clinical outcome and prognostic factors analysis. *PLoS One.*, 8(7):e68227.

Pozo, M., & De la Roche, R. (2009). Tumor de Krukenberg del ovario, enfoque actual. *Revista ecuatoriana de ginecología y obstetricia*, 58-60.

RH, Y. (2006). Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the krukenberg tumor. *Adv Anat Pathol.*, 205-227.

Roth LM, R. I. (2014). Signet ring stromal cell tumor revisited and related signet ring cell lesions of the ovary. *Human pathology*, 636-642.

Sanchez Lihon, J. (2009). Tumor de Krukenberg del Ovario. *Revista gatroenterología Perú*, 209-217.

Serrano Dávalos, J., & Moncayo Cadena, R. (2016). Ultrasound diagnosis of Krukenberg tumors. A case report. *Clínica e investigación en ginecología y obstetricia*, 38-42.

Testa AC, M. R. (2008). The «lead vessel»: A vascular ultrasound feafeature of metástasis in the ovaries. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 218-221.

Varela, C., & Castro, P. (2006). TUMOR DE KRUKENBERG: HISTORIA, DEFINICION ACTUAL Y MANIFESTACIONES MORFOLOGICAS EN TOMOGRAFIA COMPUTADA. *Revista Chilena de radiología*, 12-14.

Wu, F., Zhao, X., & Mi, B. (2015). Clinical characteristics and prognostic analysis of Krukenberg tumor. *Mol Clin Oncol.*, 1323-1328.

Young, R. (2020). Ovarian tumors: a survey of selected advances of note during the life of this journal. *Hum Pathol*, 169-206.

Yu P, H. L. (2017). Treatment strategy and prognostic factors for Krukenberg tumors of gastric origin: report of a 10-year single-center experience from China. *Oncotarget*, 82558–82570.

ANEXO 1

FORMULARIO CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE CASO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REPORTE DE CASO CLINICO COMO TRABAJO DE TITULACION DE POSGRADO

Quito, 8 de Septiembre del 2020

Por medio de la presente, declaro que el Doctor OSCAR ANDRES GUERRERO MELO, identificado con Cédula de Ciudadanía No. 1716979370; ha informado a PEÑALOSA AYALA MONICA ALEXANDRA identificada con Cédula de Ciudadanía No. 1204476111; sobre su intención de divulgar y hacer público el caso clínico correspondiente a:

Mí hermana (x)

Nombre YANINA ELIZABETH CASTAÑEDA AYALA
Identificado con CC: 1206525642

Con propósitos puramente académicos y científicos, haciendo uso de la información que de forma verídica le he referido, exámenes de laboratorio y demás estudios que él ha considerado pertinentes. Manifiesto que he sido informado que estos datos podrán ayudar a personas que padezcan la misma condición médica, que la identidad de mi hermana no será revelada y que siempre se velará por que la privacidad y anonimato se mantengan en todo momento.

Por lo anterior, autorizo al Doctor OSCAR ANDRES GUERRERO MELO, la reproducción de la información antes mencionada y el uso de exámenes de laboratorio y patología, que reposan en los archivos del Hospital Eugenio espejo, bajo mi autorización.

Médico que solicita la autorización

Peñalosa Mónica
Paciente o Representante Legal

Testigo No. 1
Cédula de Ciudadanía No. 220005624-6