

ONCOLOGÍA

ARTÍCULO DE REVISIÓN:
TUMOR DE KRUKENBERG

Melissa Monge Víquez*

SUMMARY

Krukenberg tumor is a metastatic signet ring cell adenocarcinoma of the ovary that is usually originated from a malignant lesion of the gastrointestinal tract. Although it is an infrequent pathology, it is important to be familiar with its epidemiologic characteristics and the current knowledge about its pathogenesis, as well as its clinical manifestations, diagnostic methods, prognosis and treatment because it is an important entity to consider as a differential diagnosis when evaluating ovarian masses. Awareness of the features mentioned above orientates the clinician when facing this

pathology, preventing tumor misclassification and improper clinical management.

INTRODUCCIÓN

El cáncer metastásico a ovario representa un 5-6% de todas las malignidades de este órgano y su origen tumoral generalmente se encuentra en el tracto genital femenino, las mamas o el tracto gastrointestinal.^{5,11,19} El tumor de Krukenberg se define como un adenocarcinoma metastásico al ovario que contenga células en anillo de sello productoras de mucina.^{1,2,3,4,11} El término ha sido utilizado erróneamente por algunos autores para denominar a todos los adenocarcinomas que

han hecho metástasis a ovario o para todos los carcinomas metastásicos a ovario que se originaron en el tracto gastrointestinal.¹¹ Sin embargo, ésta designación se debe reservar para los tumores con un componente apreciable (más del 10%) de células en anillo de sello y descartar que pueda tratarse de un tumor primario ovárico productor de mucina.²⁰ El tumor de Krukenberg es un tumor relativamente infrecuente, representando de un 30 a un 40% de los tumores metastásicos a ovarios y únicamente de un 1 a un 2% de todos los tumores ováricos.^{1,10} Sin embargo, ésta puede variar dependiendo de la frecuencia del carcinoma gástrico en la población analizada.²⁰ Por ejemplo, en países

* Médico de la Dirección General del Archivo Nacional, Universidad de Costa Rica.

que tienen una alta prevalencia de carcinoma gástrico, como Japón, el tumor de Krukenberg llega a representar hasta el 17.8% de todos los carcinomas ováricos.¹ El estómago es el origen más común para los casos de tumor de Krukenberg, representando un 70% de los mismos.⁴ Así mismo, los carcinomas de colon, apéndice y mama (principalmente el carcinoma lobulillar invasivo) son los tumores primarios que le siguen en frecuencia.^{1,2,8,12,15,16,19} Se han reportado casos raros donde el tumor primario se ha localizado en vesícula, tracto biliar, intestino delgado, ámpula de Vater, cérvix y vejiga urinaria.^{1,8,15} Incluso existe un caso reportado en el cual el origen fue un carcinoma de células transicionales de la pelvis renal.^{8,15} Al realizar el diagnóstico de tumor de Krukenberg, solamente de un 20 a un 30% de los pacientes tienen la historia de un carcinoma gástrico o de otro órgano anteriormente localizado.^{1,11,18,20} El intervalo entre el diagnóstico de la neoplasia primaria y el compromiso ovárico generalmente es de unos 6 meses o menos, pero puede ser mayor.^{1,20} Por otro lado, cuando el primer hallazgo es la tumoración ovárica, es común que el tumor primario sea aún pequeño y pase desapercibido por mucho tiempo.^{1,11,20} Está bien establecido que los adenocarcinomas compuestos de células en anillo de sello tienen una particular facili-

dad para metastatizar a los ovarios, comparado con otros tipos histológicos de adenocarcinomas de los mismos sitios de origen.^{1,8} En un estudio se demostró que los adenocarcinomas con células en anillo de sello están 4 veces más asociados a metástasis ováricas que cualquier otra malignidad.²⁰ El adenocarcinoma gástrico compuesto de células en anillo de sello, también conocido como adenocarcinoma infiltrativo o adenocarcinoma gástrico difuso, principalmente localizado en el píloro, es el hallazgo más común asociado al tumor de Krukenberg.¹ Estudios han reportado metástasis ováricas al momento de la autopsia en 41% de los pacientes con adenocarcinoma gástrico difuso en comparación con un 17% de los pacientes con carcinoma gástrico tipo intestinal.^{6,11} Las mujeres con tumores de Krukenberg tienden a ser inusualmente jóvenes para ser pacientes con carcinomas metastásicos.^{3,11} Generalmente rondan la quinta década de sus vidas, con un promedio de edad de 45 años.²⁰ En varios estudios se denota que alrededor de un 40% de las pacientes tiene menos de 40 años.¹¹ Esta distribución de edad puede estar relacionada con la frecuencia aumentada del adenocarcinoma gástrico difuso en mujeres jóvenes y con la gran vascularidad ovárica, que facilitaría su propagación.^{1,11,20}

PATOGENIA

El tumor de Krukenberg es un ejemplo de la propagación selectiva de los carcinomas, en este caso, en el eje gastro-ovárico.¹ Históricamente, éste eje de propagación tumoral ha llamado la atención de muchos patólogos, en especial cuando se descubrió que las neoplasias gástricas metastatizan selectivamente a los ovarios, sin afectar otros tejidos.^{8,20} Existen varias evidencias que apoyan la propagación linfática retrógrada como la ruta más probable. Por ejemplo, en muchos casos de tumor de Krukenberg, se localiza microscópicamente una permeación linfática en el hilio y la corteza ovárica. Además, existen casos reportados de tumor de Krukenberg donde el carcinoma primario gástrico estaba confinado a la mucosa y la submucosa de éste órgano (las cuales tienen un plexo linfático extenso) y su invasión explicaría la propagación ovárica en etapas tempranas. Así mismo, estudios muestran que el riesgo de metástasis ováricas en caso de carcinoma gástrico aumenta cuando existe un número aumentado de nódulos linfáticos metastásicos y que la afección de la superficie externa de los ovarios y del peritoneo está usualmente ausente en pacientes con tumor de Krukenberg.^{1,11}

CLÍNICA

Los síntomas que se presentan usualmente están relacionados con la afección ovárica. Los más comunes son distensión y dolor abdominal por la bilateralidad y gran tamaño de los tumores. También pueden tener otros síntomas gastrointestinales inespecíficos como saciedad temprana y pérdida de peso.^{1,7} Otros síntomas asociados son la virilización por producción hormonal androgénica o el sangrado vaginal anormal por actividad estrogénica.^{1,6,11} El efecto de virilización por la luteinización del estroma ovárico es particularmente común en las pacientes gestantes con tumores de Krukenberg.^{20,21,22} La ascitis está presente en un 50% de los casos y generalmente revela células malignas en su citología.^{9,11,20} Sin embargo, en otros casos, el tumor se puede presentar como un pseudo-Síndrome de Meigs con ascitis benigna e hidrotórax.^{1,3} A pesar de que los síntomas relacionados a la tumoración ovárica generalmente son los dominantes, en algunos casos puede existir sintomatología correspondiente al tumor primario o a las siembras metastásicas en otras locaciones. La amplia gama de manifestaciones clínicas pueden ir desde síntomas pulmonares causados por efusión pleural o embolización tumoral hasta síntomas gastrointestinales, urológicos y manifes-

taciones hematológicas con trombocitopenia, púrpura, anemia y leucoeritroblastosis por infiltración difusa a la médula ósea.²⁰

HISTOLOGÍA

La histología clásica del tumor de Krukenberg se caracteriza por la presencia de células en anillo de sello productoras de mucina. Se les llama de esta manera debido a que la mucina expande las células malignas y desplaza el núcleo hacia la periferia. Sin embargo, existe un espectro amplio de variaciones histológicas asociadas con esta patología. La prominencia y naturaleza del componente epitelial y estromal, así como la distribución de las células en anillo de sello son las variables que afectan la morfología del tumor.^{4,11,13,20} Microscópicamente el tumor de Krukenberg tiene dos componentes: epitelial y estromal. El componente epitelial está compuesto principalmente por las células en anillo de sello. El componente estromal tiene origen ovárico y está compuesto por células gruesas y en forma de huso con mínima atipia o actividad mitótica. A veces la reacción desmoplásica es tan intensa que opaca el patrón de células en anillo de sello, lo cual puede dificultar el diagnóstico al confundirse con un fibroma. En algunos casos la reacción estromal está ausente o es muy escasa, lo cual da un aspecto de neoplasia

glandular.^{1,20}

En ocasiones, la apariencia de las células en anillo de sello varía. El citoplasma patognomónico de ésta célula es pálido y vacuolado, pero ocasionalmente puede ser denso y eosinofílico; también el citoplasma puede tener apariencia de diana u “ojo de toro” (vacuola grande con un cuerpo eosinofílico central). Por otra parte, estas células pueden estar organizadas de forma individual, en nido, en racimo, túbulos, acinos o cordones. De hecho, los tumores de Krukenberg con patrón predominantemente tubular se han subclasificado como Krukenberg tubulares.^{1,11,20}

Algunos tumores de Krukenberg, sobre todo casos originados de apéndice cecal, presentan una histología tipo nidos de células que aparentan carcinoides mucinosos, pero generalmente carecen de células neuroendocrinas.²⁰

DIAGNÓSTICO

Como se mencionó anteriormente, la clínica de este tumor está relacionada principalmente con la lesión ovárica. Por tal motivo, suelen iniciarse los estudios respectivos para una masa anexial. A pesar de los avances tecnológicos, el ultrasonido transvaginal a escala gris permanece siendo el estándar para la evaluación de masas anexiales, ya que el papel diagnóstico de las otras modalidades radiológicas es limitado.

Las características sonográficas sugestivas de cáncer incluyen complejidad con áreas sólidas y quísticas, fluido extramural, ecogenicidad, engrosamiento de pared, septos, proyecciones papilares, mientras que las masas de paredes lisas y anecoicas suelen ser benignas. Además, las lesiones malignas pueden presentar un incremento en el número y tortuosidad de vasos en la evaluación doppler.^{7,16} Por otra parte, la combinación de estudios de US y Doppler es superior a usar estos métodos por separado. El TAC tienen una sensibilidad y especificidad similar al US para evaluar masas anexiales, pero este último es más costo-efectivo.⁷ Al menos el 80% de los tumores de Krukenberg son bilaterales.^{18,19} La enfermedad metastásica de los ovarios usualmente está asociada con ascitis. Las lesiones metastásicas son generalmente sólidas o tienen un quiste con patrón “comido por polilla”. La presencia de un tumor puramente sólido indica una probabilidad más alta de carcinoma metastásico que de cáncer primario de ovario. Otra característica que favorece la sospecha de lesión metastásica es la multilocularidad.⁹ Es importante reconocer los pacientes que presenten un ultrasonido complejo quístico y anemia ferropénica asociada, ya que esta se puede deber a un carcinoma gastrointestinal oculto.^{1, 2} El diagnóstico del car-

cinoma primario se puede hacer preoperatoriamente, durante la cirugía ovárica o en los meses siguientes a la cirugía. El tumor primario es a menudo muy pequeño para ser detectado.²⁰ En estas situaciones, es necesaria una exploración radiográfica y endoscópica cuidadosa del sistema digestivo para intentar localizar el primario, iniciando con estómago y continuando con colon, recto y apéndice.^{1,11,14} En los casos que se detecte inicialmente el adenocarcinoma gástrico difuso u otro tumor que pueda originar un tumor de Krukenberg, los niveles de CA-125 pueden ser usados como tamizaje para la detección temprana de metástasis ovárica así como monitoreo del curso de la enfermedad.¹ Por otro lado, la evaluación mediante inmunohistoquímica es una herramienta importante que permite distinguir entre carcinomas primarios de ovario y metástasis, siendo las citoqueratinas 7 y 20 (CK7 y CK20) las más usadas. Los carcinomas primarios de ovario son siempre inmunorreactivos a CK7 (90-100%), pero generalmente no son lo son para CK20. Por el contrario, el carcinoma gástrico metastásico tiende a ser positivo para CK7 con menor frecuencia (55%), pero es positivo para CK20 en aproximadamente el 70% de los casos. Por lo tanto, un inmunofenotipo CK7+/CK20-

noma primario de ovario, mientras que el inmunofenotipo CK7-/CK20+ favorece más el diagnóstico de carcinoma gastrointestinal metastásico.^{1,17}

PRONÓSTICO Y MANEJO

Los pacientes portadores de un Tumor de Krukenberg tienen una tasa de mortalidad que es significativamente alta. La mayoría de los pacientes mueren en menos de 2 años y se calcula una sobrevivencia media de 14 meses. Aún no se han definido los factores pronóstico para las pacientes con tumores de Krukenberg.¹ Numerosos estudios demuestran que el pronóstico es pobre cuando el tumor primario es identificado después de haber descubierto la metástasis en ovario, y el pronóstico se vuelve peor si el tumor primario permanece sin ubicar. No se han mostrado grandes diferencias en la tasa de sobrevivencia respecto al origen del cáncer.¹ No existe una estrategia definida de tratamiento para los tumores de Krukenberg ya que no se cuenta con estudios concluyentes. Aún no se establece claramente si se debe realizar resección quirúrgica en todos los casos, ya que este procedimiento se ve disuadido por la baja resecabilidad de estos tumores y por el sombrío pronóstico de esta enfermedad. Por otra parte, si la metástasis está limitada a los ova-

rios, la cirugía podría dejar al paciente libre de enfermedad residual y así incrementar el tiempo de sobrevida.^{1,3} Algunos autores incluso sugieren la ooforectomía profiláctica para pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer gastrointestinal, para disminuir la necesidad de repetir una laparotomía y mejorar el pronóstico.^{1,3} Es importante mencionar que la quimioterapia y la radioterapia no tienen efecto significativo en el pronóstico de los pacientes con Krukenberg.^{1,3}

CONCLUSIONES

El tumor de Krukenberg es una entidad poco común, sin embargo es única ya que tiene características epidemiológicas y patogénicas muy particulares en el ámbito de las lesiones metastásicas. Sus manifestaciones clínicas y diagnósticas están estrechamente relacionadas con las de otras masas ováricas, siendo un importante diagnóstico diferencial para éstas. Así mismo, posee una alta tasa de mortalidad debido a su naturaleza metastásica, no existe tratamiento curativo y su manejo es principalmente quirúrgico o conservador según la extensión del compromiso.

RESUMEN

El tumor de Krukenberg es un adenocarcinoma metastásico al

ovario cuyo origen más frecuente es una lesión maligna del tracto gastrointestinal. Si bien es una patología infrecuente, es importante conocer sus principales características epidemiológicas y su patogenia, así como sus manifestaciones clínicas, diagnóstico clínico e histológico, pronóstico y manejo, ya que es una entidad importante a considerar como diagnóstico diferencial al evaluar masas ováricas. El conocimiento de éstas particularidades nos orientará hacia una clasificación y un manejo apropiados al encarar esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Agha OM, Nicastri AD. An In-depth Look at Krukenberg Tumor: An Overview. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2006 Noviembre; 130: 1725-1730.
2. Cannistra SA. Cancer of the Ovary. *New England Journal of Medicine* 2004 Diciembre; 351(24): 2519-2529.
3. Cetin B, Aslan S, Akinci M, Atalay C, Cetin A. A Long Surviving Case of Pseudomeigs' Syndrome Caused by Krukenberg Tumor of the Stomach. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2005; 35(4): 221-223.
4. Crum CP. Tracto Genital Femenino. *Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional*. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds.) Elsevier. España. 7ª Edición 2005, pág 1108.
5. DeCherney AH, Goodwin TM, Nathan L, Laufer N. *Current Diagnosis and Treatment of Obstetrics and Gynecology*. Mc Graw Hill Companies Inc. United States of America. 10th Edition 2007, pp 877.
6. Feldman M, Tschumy WO, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9th Edition 2010. Consultado en www.mdconsult.com el 29 de noviembre del 2010.
7. Givens V, Mitchell G, Harraway-Smith C, Reddy A, Maness DL. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *American Family Physician* 2009 Octubre; 80(8): 815-820.
8. Irving JA, Vasques DR, McGuinness TB, Young RH. Krukenberg Tumor of Renal Pelvic Origin: Report of a Case With Selected Comments on Ovarian Tumors Metastatic From the Urinary Tract. *International Journal of Gynecological Pathology* 2006 Abril; 25(2): 147-150.
9. Joshi M, Ganesan K, Munshi HN, Ganesan S, Lawande A. Sonography of Adnexal Masses. *Ultrasound Clinics* 2007 Enero; 3: 369-389.
10. Kayacan O, Karnak D, Can BA, Sak SD, Beder S. Gastric Signet-Ring Cell Adenocarcinoma Presenting With Left Arm Deep-Vein Thrombosis and Bilateral Chylothorax. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2008 Octubre; 14(4): 476-480.
11. Kiyokawa T, Young RH, Scully RE. Krukenberg Tumors of the Ovary: A Clinicopathologic Analysis of 120 Cases With Emphasis Their Variable Pathologic Manifestations. *American Journal of Surgical Pathology* 2006 Marzo; 30(3): 277-299.
12. Klein EA, Rosen MH. Bilateral Krukenberg Tumors Due to Appendiceal Mucinous Carcinoid: Case Report. *International Journal of Gynecological Pathology* 1996; 15(1): 85-88.
13. Liu C, Crawford. *Tracto Gastrointestinal*. Robins y Cotran Patología Estructural y Funcional. Kumar V, Abbas A, Fausto N (editores). Editorial Elsevier. 7ª Edición 2005. Pág 829.
14. Mayer RJ. *Cáncer del Aparato Digestivo*. Harrison Principios de Medicina Interna. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.) McGraw-Hill Interamericana. Chile. 16ª Edición 2005, pág 589.
15. McCluggage WG, Young RH. Primary Ovarian Mucinous Tumors With Signet Ring Cells: Report of 3 Cases With Discussion of So-called Primary Krukenberg Tumor. *American Journal*

- of Surgical Pathology 2008 Setiembre; 32(9): 1373-1379.
16. Roett MA, Evans P. Ovarian Cancer: An Overview. American Family Physician 2009 Setiembre; 80(6): 609-616.
 17. Shaco-Levy R, Kachko L, Mazor M, Piura B. Ovarian Signet-Ring Stromal Tumor: A Potential Diagnostic Pitfall. International Journal of Surgical Pathology 2008 Abril; 16(2): 180-184.
 18. Vang R, Bagué S, Tavassoli SA, Prat J. Signet-ring Stromal Tumor of the Ovary: Clinicopathologic Analysis and Comparison With Krukenberg Tumor. International Journal of Gynecological Pathology 2004 Enero; 23(1): 45-51.
 19. Young RC. Neoplasias Ginecológicas Malignas. Harrison Principios de Medicina Interna. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.) McGraw-Hill Interamericana. Chile. 16ª Edición 2005, pág 622.
 20. 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. Advances in Anatomic Pathology 2006 Setiembre; 13(5): 205-227.
 21. Young RH. Ovarian Tumors of the Young. International Journal of Surgical Pathology 2010; 18(3): 156S-161S.
 22. Young RH, Goodman A, Penson RT, Russel AH, Uppot RN, Tambouret RH. Case 8-2010: A 22-Year-Old Woman with Hypercalcemia and a Pelvic Mass. The New England Journal of Medicine 2010 Marzo; 362(11): 1031-1040.