



CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

ANNE CAROLINA FELICIO

**TUMOR DE KRUKENBERG: UM CARCINOMA
METASTÁTICO DE OVÁRIO**

Apucarana
2024

ANNE CAROLINA FELICIO

TUMOR DE KRUKENBERG: UM CARCINOMA METASTÁTICO DE OVÁRIO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Sara Mataroli de Godoy
Orientadora Faculdade de Apucarana

Prof. Dr. Eduardo Augusto Ruas
Faculdade de Apucarana

Prof.^a Dra. Ana Paula do Amaral Mônico
Foganholi
Faculdade de Apucarana

Apucarana, 09 de novembro de 2024.

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar este trabalho de conclusão de curso, sinto uma profunda gratidão por todos que estiveram ao meu lado nesta jornada. Este trabalho não é apenas um reflexo do conhecimento adquirido, mas também uma apresentação das experiências e aprendizados que moldaram meu caminho.

Primeiramente, gostaria de expressar minha sincera gratidão à minha orientadora, Sara Godoy. Sua orientação, paciência e apoio foram fundamentais para a realização deste trabalho. Suas valiosas contribuições e feedbacks me impulsionaram a buscar sempre o melhor e a acreditar no meu potencial.

Agradeço também à minha família, em especial a meus pais, Simone e Sandro, que sempre acreditaram em mim e me apoiaram incondicionalmente. Vocês foram meu alicerce, oferecendo amor e incentivo nos momentos de dúvida e dificuldade. Cada palavra de encorajamento e cada gesto de carinho foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

Meus amigos também merecem um agradecimento especial. Vocês tornaram essa jornada mais leve e divertida, compartilhando momentos de alegria e superação. A amizade de vocês foi um presente que levarei para toda a vida.

Por fim, dedico este trabalho à minha querida tia Sheila, que infelizmente não está mais entre nós devido ao Tumor de Krukenberg. Sua força e coragem diante da adversidade foram uma fonte constante de inspiração para mim. Embora sua ausência seja sentida profundamente, sua memória vive em meu coração e em tudo que realizo. Que este estudo possa contribuir de alguma forma para que outras pessoas tenham acesso a melhores tratamentos e possam viver com qualidade.

A todos, meu sincero obrigada!

"Há medicamentos para toda a espécie de doenças, mas, se esses medicamentos não forem dados por mãos bondosas, que desejam amar, não será curada a mais terrível das doenças: a doença de não se sentir amado"

(Madre Teresa de Calcutá)

FELICIO, Anne Carolina. **Tumor de Krukenberg: um carcinoma metastático de ovário**. 36 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo). Graduação em Biomedicina na Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana-Pr. 2024.

RESUMO

O câncer compreende um grupo de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células, sendo a segunda principal causa de morte no mundo. O processo de carcinogênese envolve a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores de tumores, com agentes endógenos e exógenos contribuindo para esse processo, que ocorre em três estágios: iniciação, onde agentes cancerígenos modificam as células; promoção, em que oncopromotores estimulam a proliferação; e progressão, marcada pela multiplicação descontrolada das células. Uma vez estabelecido, as células de um tumor maligno podem migrar para outros tecidos em um processo conhecido como metástase. Diferentes tipos de tumores podem se formar por metástases, sendo um deles o Tumor de Krukenberg (TK), que é frequentemente secundário a malignidades do trato gastrointestinal e afeta mulheres na faixa dos 40 anos. Embora o TK represente uma proporção significativa dos cânceres ovarianos metastáticos, recebe pouca atenção científica, evidenciando a necessidade de pesquisas para entender suas características e desenvolver melhores abordagens terapêuticas. Os sintomas mais comuns incluem dor abdominal, distensão e sangramentos irregulares, com o diagnóstico muitas vezes iniciado por ultrassonografia, complementada por tomografia computadorizada e análise imunocitoquímica para os marcadores CK7 e CK20. O tratamento do TK geralmente envolve metastasectomia ovariana, quimioterapia e radioterapia, utilizando medicamentos como cisplatina e carboplatina. A resistência à quimioterapia, em grande parte devido à superexpressão do gene ERCC1, complica o tratamento, destacando a necessidade de novas alternativas terapêuticas. Nesse contexto, a terapia gênica surge como uma possibilidade promissora, com um estudo recente demonstrando que um adenovírus oncolítico modificado pode reduzir a expressão do gene ERCC1 em células cancerosas, bloqueando o ciclo celular e promovendo a apoptose, aumentando a eficácia da quimioterapia. No entanto, mais pesquisas são necessárias para otimizar essa abordagem em ambientes clínicos.

Palavras-chave: Câncer ovariano. Prognóstico desfavorável. Tumor secundário.

FELICIO, Anne Carolina. **Krukenberg tumor: a metastatic ovarian carcinoma**. 36 p. Completion of course work (Paper). Bachelor's Degree in Biomedicine. FAP – College of Apucarana. Apucarana – Pr. 2024.

ABSTRACT

Cancer encompasses a group of over 100 diseases characterized by uncontrolled cell growth, making it the second leading cause of death worldwide. The process of carcinogenesis involves the activation of oncogenes and the inactivation of tumor suppressor genes, with both endogenous and exogenous agents contributing to this process, which occurs in three stages: initiation, where carcinogenic agents modify cells; promotion, in which oncopromoters stimulate proliferation; and progression, marked by the uncontrolled multiplication of cells. Once established, the cells of a malignant tumor can migrate to other tissues in a process known as metastasis. Different types of tumors can form through metastases, one of which is the Krukenberg Tumor (TK), which is often secondary to malignancies of the gastrointestinal tract and affects women in their 40s. Although TK represents a significant proportion of metastatic ovarian cancers, it receives little scientific attention, highlighting the need for research to understand its characteristics and develop better therapeutic approaches. The most common symptoms include abdominal pain, bloating, and irregular bleeding, with diagnosis often initiated by ultrasound, complemented by computed tomography and immunohistochemical analysis for the markers CK7 and CK20. The treatment for TK typically involves ovarian metastasectomy, chemotherapy, and radiation therapy, using medications such as cisplatin and carboplatin. Chemotherapy resistance, largely due to the overexpression of the ERCC1 gene, complicates treatment, emphasizing the need for new therapeutic alternatives. In this context, gene therapy emerges as a promising possibility, with a recent study demonstrating that a modified oncolytic adenovirus can reduce the expression of the ERCC1 gene in cancer cells, blocking the cell cycle and promoting apoptosis, thus increasing the efficacy of chemotherapy. However, more research is needed to optimize this approach in clinical settings.

Keywords: Ovarian cancer. Poor prognosis. Secondary tumor.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tumor benigno (contido) e tumor maligno (invasivo e metastático)....	8
Figura 2. Desenvolvimento de um tumor	9
Figura 3. Metástase hematogênica	13
Figura 4. Exame histopatológico apresentando adenocarcinoma infiltrante	15
Figura 5. Administração da quimioterapia	17
Figura 6. Aparelho de radioterapia	18
Figura 7. Técnicas in vivo e ex vivo de terapia gênica.....	19

SUMÁRIO

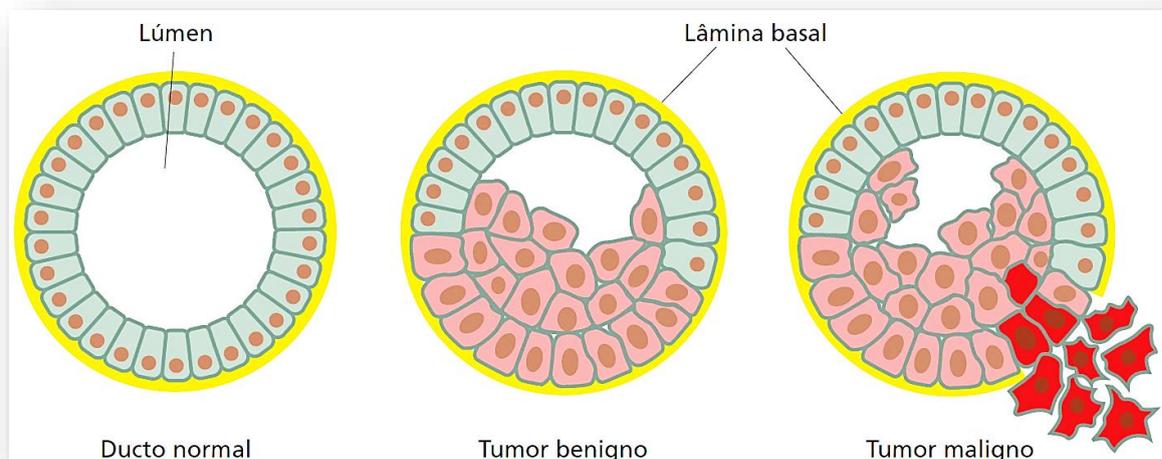
1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	8
1.1	Câncer	8
1.2	Classificação do câncer.....	11
1.3	Causas relacionadas à carcinogênese	12
1.4	Metástase	13
1.5	Diagnóstico	14
1.6	Tratamento.....	16
2	REFERÊNCIAS	20
3	ARTIGO.....	23
	Introdução	25
	Metodologia.....	26
	Desenvolvimento	27
	Conclusão.....	32
	Referências.....	34
4	ANEXO	36

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Câncer

O câncer é a segunda maior causa de morte no mundo, sendo ultrapassado somente pelas doenças cardiovasculares (OMS, 2022). No geral, nos referimos ao câncer como tumores que se desenvolvem a partir de um crescimento desordenado de células. De fato, o crescimento descontrolado de células em um órgão ou tecido específico resulta na formação de tumores, que podem ser classificados como benignos ou malignos. Tumores benignos são compostos por células que se assemelham muito às células de origem, multiplicando-se dentro de limites definidos e sem a capacidade de invadir tecidos próximos, ou seja, não causam metástases, sendo raro que esse tipo de tumor leve ao óbito (Figura 1) (Oppermann et al., 2014).

Figura 1. Tumor benigno (contido) e tumor maligno (invasivo e metastático).



Fonte: Alberts et al. (2017)

Por outro lado, os tumores malignos são constituídos por células com organização interna e DNA alterados, as quais têm a capacidade de invadir tecidos próximos, comprometendo suas funções. Além disso, essas células podem se desprender e viajar pelos vasos sanguíneos ou linfáticos, se espalhando para outras

partes do corpo, em um processo conhecido como metástase (Figura 1). Como essas células são menos especializadas e carecem de função específica, os tecidos e órgãos afetados por elas vão perdendo suas capacidades funcionais (INCA, 2022; Medrado, 2015). Desta maneira, um câncer define-se essencialmente verdadeiro quando um tumor é caracterizado como maligno, sendo esta condição de malignidade o que o torna capaz de invadir tecido adjacentes e gerar tumores secundários, mais conhecidos como metástases (Alberts et al., 2017).

O câncer caracteriza-se por células que sofreram mutações ou alterações genéticas, que podem ter sido causadas por diversos fatores, como: erros aleatórios na replicação do DNA, dano e instabilidade genética induzida por radiação, substâncias químicas ou por infecção viral (Onuchic, Chammas, 2010). As células mutadas tendem a se multiplicar rapidamente e de forma descontrolada, formando uma massa celular que denominamos de tumor (Figura 2) (Oppermann, 2014). Entretanto, uma única mutação raramente irá originar esta massa, sendo necessário um conjunto de mutações, com pelo menos de duas a seis modificações genéticas para que haja o início de um tumor (Onuchic, Chammas, 2010).

Figura 2. Desenvolvimento de um tumor



Fonte: Adaptado de INCA (2022).

O processo para a formação de um câncer é denominado de carcinogênese ou oncogênese e, geralmente, ocorre de forma lenta, podendo demorar anos para que uma célula cancerosa se prolifere e origine um tumor visível (INCA, 2022). Tais alterações podem surgir em decorrência da exposição à diferentes agentes cancerígenos que possuem efeitos cumulativos no desenvolvimento do câncer, cujo

processo de formação pode ser dividido em início, promoção e progressão do tumor (INCA, 2022). O desenvolvimento do tumor está intimamente ligado à inibição do processo de apoptose, o que proporciona imortalidade celular, e à angiogênese, uma vez que a expressão de fatores angiogênicos nos tumores, desempenha um papel crucial na formação e progressão tumoral (Kontomanolis et al., 2020).

No estágio de iniciação do processo de carcinogênese, os genes sofrem a ação de agentes cancerígenos e as células ficam "geneticamente preparadas" ou "iniciadas" para a ação de outro grupo de agentes do próximo estágio. Embora elas apresentem essas alterações genéticas, ainda não é possível detectar clinicamente a presença de um tumor. No estágio seguinte, conhecido como promotor, as células sofrem a ação de fatores oncopromotores, os quais estimulam a proliferação das células que foram "iniciadas" pelos agentes cancerígenos. Estas células são transformadas em células malignas lenta e gradualmente, a partir de um contato longo e contínuo com o agente promotor (Roy et al., 2017). Hoje, sabe-se, inclusive, que certos componentes da alimentação e a exposição prolongada a determinados hormônios podem desencadear a transformação de células normais em malignas. Por fim, o último estágio do processo de carcinogênese, conhecido como progressão, é marcado pela multiplicação descontrolada e irreversível dessas células alteradas (Almeida et al., 2005; INCA, 2022; Roy et al., 2017).

O câncer é uma doença de base molecular e, para que se desenvolva, é necessário a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores de tumores. O processo de ativação dos proto-oncogenes, que são os primeiros fatores reguladores desse processo biológico, pode ocorrer por meio de translocações cromossômicas, mutações pontuais e ampliações genéticas. Esses genes regulam a transmissão de sinais e atuam como fatores de crescimento. Quando os proto-oncogenes sofrem modificações, tornam-se oncogenes, o que pode levar ao surgimento de células cancerígenas. Ao contrário dos oncogenes, que promovem o desenvolvimento do câncer, os genes supressores de tumores desempenham um papel crucial na prevenção, mantendo o crescimento celular sob controle. Devido a sua função oposta à dos oncogenes, esses genes são frequentemente chamados de "antioncogenes" (Kontomanolis et al., 2020; Roy et al., 2017).

Os agentes promotores da carcinogênese podem ser endógenos e exógenos. Dentre os agentes endógenos, as espécies reativas de oxigênio (ROS) e erros na divisão celular mitótica são as principais. Já os agentes oncopromotores exógenos possuem duas grandes classes que se destacam: os agentes químicos, que geralmente causam alterações na sequência de nucleotídeos; e as radiações que podem causar quebras cromossômicas e translocações (radiação ionizante) ou gerar alterações específicas nas bases nitrogenadas do DNA (luz ultravioleta UV) (Alberts et al., 2017; Roy et al., 2017). O potencial de invasão e a agressividade das células cancerosas, resultantes dessas mutações, determinam o tipo de neoplasia e seu potencial metastático, sendo as metástases, em última análise, a principal causa de morte nos pacientes (Alberts et al., 2017).

1.2 Classificação do câncer

Como o corpo humano é composto por diversos tipos de células que formam os diferentes tecidos, o nome dado aos tumores depende do tipo de tecido que os originou (INCA, 2020). Os derivados de células epiteliais, que são as células de revestimento interno e externo de nosso corpo, são denominados carcinomas, os quais são os tipos mais comuns em seres humanos. Temos também os sarcomas, que derivam de tecido conectivo ou muscular, e as leucemias e linfomas, que não se incluem nestas duas categorias (Alberts et al., 2017; NCI, 2024).

Nos carcinomas, quando o epitélio de origem é glandular, os tumores são denominados adenocarcinomas. Há também carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, carcinoma sebáceo, etc. Tumores malignos originados de tecidos conjuntivos (mesenquimais) têm o acréscimo de "sarcoma" ao final do termo que corresponde ao tecido, como, por exemplo, osteossarcoma, o tumor do tecido ósseo. Além do tipo histológico, geralmente também se adiciona a localização

anatômica do tumor na nomenclatura, como por exemplo, adenocarcinoma de pulmão, adenocarcinoma de pâncreas, osteossarcoma de fêmur (Almeida et al., 2005; INCA, 2020; NCI, 2024).

No entanto, existem exceções à regra. Alguns tumores recebem nomes com base nos pesquisadores que os descrevem pela primeira vez, seja porque a origem celular demorou a ser esclarecida ou porque o nome já se consagrou pelo uso, como: linfoma de Burkitt, sarcoma de Kaposi e tumor de Wilms (INCA, 2012). Há também casos em que o nome do tumor não sugere tratar-se de uma neoplasia, como: doença de Hodgkin; mola Hidatiforme; micose fungoide. Apesar disso, esses nomes se referem a tumores do sistema linfático, de tecido placentário e da pele, respectivamente (INCA, 2012).

1.3 Causas relacionadas à carcinogênese

As principais causas do câncer podem ser agrupadas em fatores exógenos e endógenos, sendo os exógenos os responsáveis por 80% a 90% dos casos. Tais fatores incluem agentes carcinogênicos presentes no ambiente, como substâncias químicas, radiações e infecções virais. A exposição a produtos químicos, como os encontrados em indústrias e poluição ambiental, é um dos principais responsáveis pelo aumento do risco de câncer. O tabagismo, por exemplo, é um fator de risco significativo para vários tipos de câncer, incluindo pulmão, boca e esôfago (American Cancer Society, 2020). Além disso, hábitos alimentares inadequados, como dietas ricas em gordura e a obesidade, além de inatividade física e o consumo excessivo de álcool também estão associados a um maior risco de câncer (INCA, 2020).

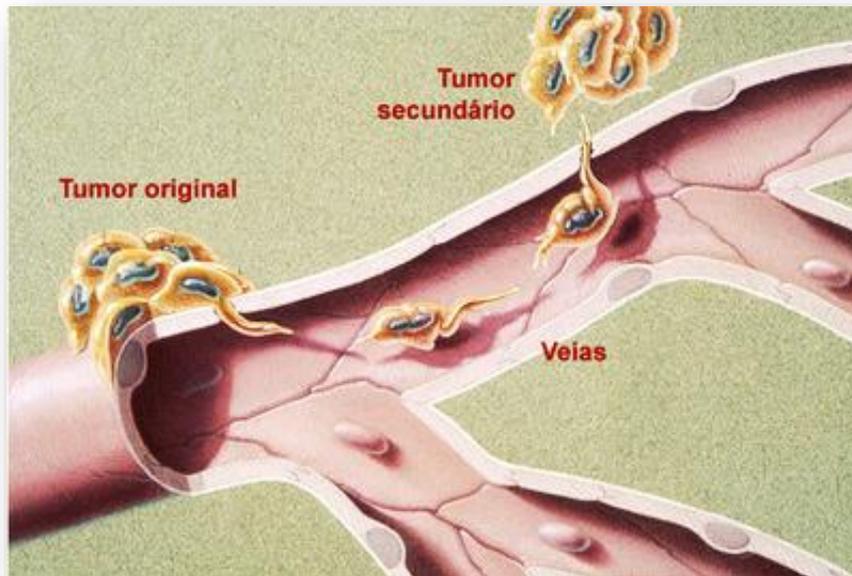
Já os fatores endógenos dizem respeito às características individuais, como predisposições genéticas, condições hormonais e do sistema imunológico e mesmo produtos do metabolismo celular, como as espécies reativas de oxigênio (ROS). Alterações genéticas hereditárias podem aumentar a suscetibilidade a determinados tipos de câncer, embora a maioria dos casos não seja exclusivamente atribuída à hereditariedade. O envelhecimento é outro fator que contribui para o desenvolvimento

do câncer, uma vez que as células se tornam mais vulneráveis a mutações ao longo do tempo (Roy et al., 2017).

1.4 Metástase

A metástase corresponde ao processo onde as células que sofreram mutações genéticas, se disseminam para outros locais próximos ou até mesmo distantes de seu local de origem (Cook; Hurst; Welch, 2011). Essa disseminação se estabelece por meio do atravessamento das cavidades corporais, capilares, nervos e etc., e normalmente ocorre de duas principais maneiras: através dos vasos sanguíneos, ou seja, de maneira hematogênica (Figura 3); ou através do sistema linfático (Eccles; Paon; Sleeman, 2007; Cook; Hurst; Welch, 2011; Nathanson, 2003).

Figura 3. Metástase hematogênica



Fonte: NCI (2024).

A metástase é a principal causa de mortes associadas ao câncer. Durante o processo de invasão, a célula tumoral interage com diversas proteínas e outras células

enquanto se desloca em direção ao local alvo, o que permite que as células cancerosas invasoras superem barreiras estromais, se estabeleçam e colonizem novos tecidos. Essas capacidades das células cancerígenas são impulsionadas por modificações genéticas e epigenéticas, tanto na própria célula tumoral quanto em seu microambiente (Fares et al., 2020).

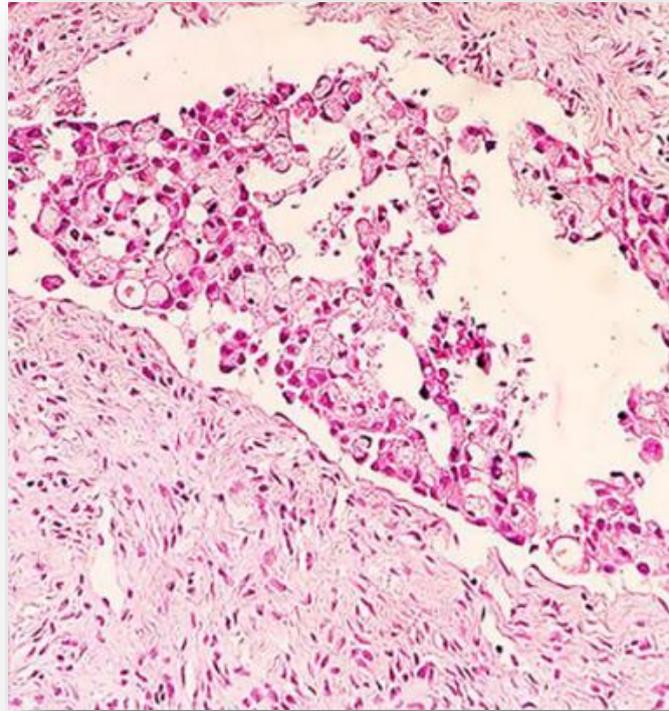
Dentre os cânceres metastáticos, o tumor de Krukenberg (TK) se destaca como uma forma rara e agressiva de câncer ovariano, que, na maioria das vezes, é resultado de uma metástase originada no trato gastrointestinal, especialmente no estômago, representando até 70% dos casos. Além do estômago, o tumor também pode ter origem em outros órgãos, como o cólon ou o pâncreas. O TK é mais comum em mulheres com idade em torno de 40 anos, o que o diferencia de outros tipos de câncer de ovário, que normalmente afetam mulheres mais velhas (Al-Agha; Nicastri, 2006; Wu et al., 2015).

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico de um câncer é feito conforme o histórico, sintomatologia e exame físico do paciente, e quando possível, visualização da área afetada. Esta visualização pode ser feita através de exames endoscópicos por exemplo: broncoscopia, endoscopia, mediastinoscopia, pleuroscopia, colonoscopia, mamografia, etc. Caso seja observado alguma área alterada, o material tecidual é biopsiado e encaminhado para a análise histopatológica, com isso é obtido o resultado, que se for confirmado para tal malignidade, irá determinar a extensão atingida por ela (INCA, 2020).

Cada tipo de câncer possui sua particularidade e seu melhor método diagnóstico. Para o câncer de ovário, por exemplo, o padrão ouro para o diagnóstico é o exame histopatológico (Figura 4), ainda que implique em uma invasão cirúrgica para coletar o material, o que envolve seus riscos (Zhang et. al, 2022).

Figura 4. Exame histopatológico apresentando adenocarcinoma infiltrante



Fonte: Lyngdoh et.al (2020). Artigo original distribuído sob uma Creative Commons Attribution Non-Commercial License 4.0 (CC BY-NC).

Apesar dos avanços significativos na ciência, o diagnóstico precoce do câncer de ovário ainda representa um grande desafio. Para complementar os exames histopatológicos, biomarcadores, como o antígeno cancerígeno 125 (CA 125) e a proteína secretora epididimal humana 4 (HE4), têm sido amplamente utilizados no diagnóstico desta doença. O CA 125, amplamente estudado, pode estar elevado em outras condições, o que limita sua especificidade. Por outro lado, o HE4 oferece maior especificidade, tornando-se um recurso valioso para a detecção precoce e o monitoramento do câncer de ovário na prática clínica (Santana et. al, 2024).

O CA125 é uma glicoproteína naturalmente secretada pelos epitélios celômico e mülleriano, e que entra na corrente sanguínea. Ele é encontrado elevado em cerca de 80% das pacientes diagnosticadas com câncer de ovário, podendo ser detectado em exames de sangue. No entanto, sua eficácia como indicador de câncer é limitada, especialmente nos estágios iniciais da doença. Além disso, níveis elevados de CA125 podem ocorrer em condições benignas, como endometriose, inflamação pélvica aguda e miomas, o que pode levar a resultados falsos positivos (Zhang et al.,

2022; Santana et al., 2024).

Por outro lado, HE4 é uma proteína que foi inicialmente identificada no epitélio do epidídimo distal e não é encontrada no epitélio ovariano. Ela é secretada no meio extracelular e detectada na corrente sanguínea de pacientes com câncer de ovário. Estudos mostram que a HE4 é mais eficaz do que o CA125, apresentando uma menor taxa de resultados falsos positivos. Isso a torna um marcador promissor para um diagnóstico mais preciso e monitoramento da resposta ao tratamento, especialmente quando utilizada em conjunto com o CA125 (Zhang et al., 2022; Santana et al., 2024).

1.6 Tratamento

Atualmente existem três principais vias para o tratamento de neoplasias, sendo elas a quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A quimioterapia (Figura 4) consiste em um método onde se utiliza medicamentos nomeados quimioterápicos ou antineoplásicos, que são administrados em intervalos determinados pelo médico, de acordo com o estágio da neoplasia e sua agressividade (INCA, 2020). Entretanto, a maioria destas medicações não atua de maneira específica, causando danos tanto nas células neoplásicas quanto nas normais (Almeida et al., 2005).

A quimioterapia pode ser aplicada para cinco finalidades: como neoadjuvante, sendo usado para reduzir o tumor, afim de torná-lo operável; adjuvante, administrado profilaticamente após o processo cirúrgico de remoção do tumor, complementando o tratamento caso haja qualquer resquício de célula tumoral; curativa, utilizado como método principal de tratamento, podendo ou não estar associado à cirurgia ou radioterapia; para controle temporário no tratamento de uma neoplasia recidiva, usada para aumentar a sobrevida, mas sem possibilidade de cura; e paliativa – como o nome já diz, é usada para a diminuição dos sinais e sintomas para maior conforto do paciente, tendo em vista a incurabilidade do câncer (INCA, 2020).

Figura 5. Administração da quimioterapia



Fonte: Hospital de Clínicas de Itajubá (2024).

Já a radioterapia, é um método de tratamento local ou locorregional onde se utiliza a radiação com equipamentos para irradiar determinada área demarcada (Figura 5). Como a quimioterapia, a radioterapia pode ser administrada para algumas finalidades, sendo elas: curativa, visa a cura do paciente e consiste na principal finalidade; pré-operatória, utilizada para reduzir o tumor; pós-operatória ou pós-quimioterápica, aplicada com o objetivo de exterminar focos microscópicos da neoplasia; paliativa, cuja finalidade é gerar um pouco de conforto ao paciente, reduzindo os sinais e sintomas, atuando como antiálgica ou anti-hemorrágica (INCA, 2012). Atualmente no Brasil, ela é empregada em cerca de 60% dos casos de tumores malignos, inclusive naqueles mais incidentes no país, como os de próstata, pulmão, mama e colo uterino (Salvajoli, Salvajoli, 2012).

Figura 6. Aparelho de radioterapia



Fonte: SBRT (2020).

Ainda que as abordagens terapêuticas previamente mencionadas sejam as utilizadas clinicamente, estas frequentemente acarretam efeitos colaterais significativos, que podem debilitar consideravelmente o paciente. Devido a isso e à complexidade do câncer, a busca por alternativas se torna fundamental. Nesse contexto, os avanços na biotecnologia têm aberto novas perspectivas para o tratamento do câncer, especialmente através da terapia gênica. Embora essa abordagem ainda esteja em grande parte em fase experimental, concentrando-se principalmente em laboratórios de pesquisa nos Estados Unidos, Europa e Austrália, a terapia gênica promete revolucionar o tratamento oncológico. Esse método visa corrigir ou substituir genes defeituosos, oferecendo uma alternativa inovadora que pode melhorar significativamente as opções de tratamento para pacientes com câncer (Gonçalves; Paiva, 2017; Xin et al., 2017).

Em geral, a terapia gênica usa a transferência de uma sequência de ácido nucléico para células do paciente. A transferência pode ser realizada por métodos que

envolvem um vetor viral ou não-viral e o material genético pode ser um gene, tipicamente na forma de cDNA que codifica uma proteína funcional capaz de alterar um processo celular (Costanzi-Strauss; Strauss, 2015). Existem basicamente duas formas de realização: a técnica *in vivo*, que consiste em introduzir diretamente o gene no organismo, e a técnica *ex vivo*, que envolve retirar as células do indivíduo, modificá-las e logo após introduzi-las novamente (Figura 6). A avaliação do sucesso do procedimento envolve a análise da manutenção de expressão do gene nas células transformadas e a correção da doença (Nardi; Teixeira; Silva, 2002).

Figura 7. Técnicas *in vivo* e *ex vivo* de terapia gênica



Fonte: Pfizer (2024).

2 REFERÊNCIAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Health Risks of Smoking Tobacco**. 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/tobacco/health-risks-of-tobacco/health-risks-of-smoking-tobacco.html>. Consulta em: 29 agosto 2024.
- AL-AGHA, O. M.; NICASTRI, A.D. An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 130, p. 1725–1730, 2006.
- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. DEL C. B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L.; LOPES, M.T.P. Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: an introduction. **Química nova**, v. 28, p. 118-129, 2005.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Health Risks of Smoking Tobacco**. 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/tobacco/health-risks-of-tobacco/health-risks-of-smoking-tobacco.html>. Consulta em: 29 agosto 2024.
- COOK, L. M.; HURST, D. R.; WELCH, D. R. Metastasis suppressors and the tumor microenvironment. **Seminars in Cancer Biology**, v. 21, p. 113-122, 2011.
- COSTANZI-STRAUSS, E.; STRAUSS, B. E. Perspectives of gene therapy. **Revista de Medicina (São Paulo)**, v. 94, p. 211-222, 2015.
- ECCLES, S.; PAON, L.; SLEEMAN, J. Lymphatic metastasis in breast cancer: importance and new insights into cellular and molecular mechanisms. **Clin Exp Metastasis**, v. 24, p. 619-36, 2007.
- FARES, J.; FARES, M. Y.; KHACHFE, H. H.; SALHAB, H.A.; FARES, Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, 28, 2020.
- GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, p. 369-375, 2017.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 6 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Como surge o câncer? 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. Consulta em: 29 agosto 2024.
- KONTOMANOLIS, EM.; KOUTRAS, A.; SYLLAIOS, A.; SCHIZAS, D.; MASTORAKI, A.; GARMPIIS, N.; DIAKOSAVVAS, M.; ANGELOU, K.; TSATSARIS, G.; PAGKALOS, A.; NTOUNIS, T.; FASOULAKIS, Z. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. **Anticancer Research**, v. 40, p.

6009-6015, 2020.

LYNGDOH, B. S.; DEY B.; MISHRA, J.; MARBANIANG, E. Krukenberg tumor. **Autopsy Case Reports**, v. 10, e2020163, 2020.

MEDRADO, L. Carcinogênese - Desenvolvimento, Diagnóstico e Tratamento das Neoplasias. 1 ed. São Paulo: Érica, 2015.

NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. A. Terapia gênica. *Ciência & saúde coletiva*, v. 7, p. 109-116, 2002.

NATHANSON, S.D. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. **Cancer**, v. 98, p. 413-23, 2003.

NCI. National Cancer Institute. Cancer Classification. 2024. Disponível em: <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>. Consulta em 23 outubro 2024.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Câncer**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Consulta em 23 outubro 2024.

ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Cancer and the tumor microenvironment. **Revista de Medicina**, v. 89, p. 21-31, 2010.

OPPERMANN, C. P. et al. **Entendendo o câncer**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

PFZER. Empresa Farmacêutica Pfizer. Disponível em: https://www.pfizer.pt/images/custom/Terapia-genetica-02_0-860581464501054-3605026.png. Consulta em: 23 outubro 2024.

ROY, N. K.; BORDOLOI, D.; MONISHA, J.; ANIP, A.; PADMAVATHI, G.; KUNNUMAKKARA, A. B. **Cancer—An overview and molecular alterations in cancer**. In: KUNNUMAKKARA, A. B.; PADMAVATHI, G.; ROY, N. K. *Fusion Genes and Cancer*. Singapore: World Scientific, p.1–15, 2017.

SALVAJOLI, J. V.; SALVAJOLI, B. P. O papel da radioterapia no tratamento do câncer—avanços e desafios. *Revista Onco*, v. 13, p. 32-36, 2012.

SANTANA, M. T. R.; PONTES, J. A. B. S.; MELO, M. M.; HELMER, M. H. G.; PENNA, P. F. F. Eficiência dos marcadores tumorais na detecção precoce do câncer de ovário. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, p. 2549–2558, 2024.

SBRT. Sociedade Brasileira de Radioterapia. **Ultra Hipofracionamento em câncer de Mama**. 2024. Disponível em: <https://sbradioterapia.com.br/clube-de-revista/mama/ultra-hipofracionamento-em-cancer-de-mama/>. Consulta em: 23 agosto 2024.

WU, F.; ZHAO, X.; MI, B.; FENG, L.; YUAN, N.; LEI, F.; LI, M.; ZHAO, X. Clinical characteristics and prognostic analysis of Krukenberg tumor. **Molecular and clinical**

oncology, v. 3, p. 1323–1328, 2015.

XIN, Y.; HUANG, M.; GUO, W. W.; HUANG, Q.; ZHANG, L. Z.; JIANG, G. Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy. **Molecular cancer**, v. 16, 134, 2017.

ZHANG, R.; SIU, M. K.; NGAN, H. Y.; CHAN, K. K. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, 12041, 2022.

3 ARTIGO

Tumor de Krukenberg: um carcinoma metastático de ovário Krukenberg tumor: a metastatic ovarian carcinoma

Anne Carolina Felicio

Discente do curso de Bacharelado em Biomedicina Faculdade de Apucarana – FAP
R. Osvaldo de Oliveira, 600- Jd. Flamingos, Apucarana – PR, CEP 86811-500, Brasil
E-mail: annefelicio2017@gmail.com

Sara Mataroli de Godoy

Pós-doutorado em Genética e Biologia Molecular Faculdade de Apucarana – FAP
R. Osvaldo de Oliveira, 600- Jd Flamingos, Apucarana – PR, CEP 86811-500, Brasil
E-mail: godoy.sm@hotmail.com

RESUMO

Este trabalho procura trazer mais informações sobre o Tumor de Krukenberg (TK), uma forma rara de câncer secundário de ovário geralmente originado de tumores do trato gastrointestinal (70%). O TK representa de 1 a 2% de todos os tumores ovarianos e é mais comum em mulheres na faixa dos 40 anos. Seu diagnóstico é desafiador, geralmente realizado por ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética sendo confirmado através da imunocitoquímica. Os principais sintomas são dor abdominal e distensão, com relatos de ascite em 50% dos casos. Seu prognóstico é ruim, com alta taxa de mortalidade dentro de 14 meses após o diagnóstico. O tratamento, incluindo metastasectomia ovariana, quimioterapia e radioterapia, frequentemente enfrenta resistência, ligada ao gene ERCC1, o que limita o sucesso terapêutico. Diante disso, novas pesquisas estão investigando terapias gênicas, como o uso de adenovírus oncolíticos, para superar essa resistência. Diante disso, a conscientização e o diagnóstico precoce do TK são cruciais para melhorar a qualidade de vida das pacientes. A pesquisa contínua sobre suas causas, sintomas e tratamentos é essencial, especialmente na área biomédica, e resalta a urgência de métodos diagnósticos mais eficazes e novas estratégias terapêuticas que ofereçam esperança frente a essa doença devastadora.

Palavras-chave: Carcinogênese. Terapia gênica. Tumor secundário.

ABSTRACT

This study aims to shed light on Krukenberg Tumor (KT), a rare form of secondary ovarian cancer, typically originating from gastrointestinal tumors (70% of cases). KT accounts for 1 to 2% of all ovarian tumors and is more commonly diagnosed in women in their 40s. Its diagnosis is challenging, usually achieved through ultrasound, computed tomography, or magnetic resonance imaging, and confirmed by immunohistochemistry. The primary symptoms include abdominal pain and distension, with ascites reported in 50% of cases. KT has a poor prognosis, with a high mortality rate within 14 months from diagnosis. Treatment, including ovarian metastasectomy, chemotherapy, and radiotherapy, often encounters resistance, linked to the ERCC1 gene, limiting therapeutic success. As a result, new research is investigating gene therapies, such as the use of oncolytic adenoviruses, to overcome this resistance. Thus, awareness and early diagnosis of KT are crucial to improving patients' quality of life. Ongoing research into its causes, symptoms, and treatments is essential, especially in the biomedical field, highlighting the urgent need for more effective diagnostic methods and therapeutic strategies to offer hope against this devastating disease.

Keywords: Carcinogenesis. Gene therapy. Secondary tumor.

Introdução

O câncer abrange uma variedade de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células (INCA, 2022). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares. Ele é caracterizado por tumores malignos que resultam de um crescimento celular desordenado, decorrente de mutações no DNA. Esses tumores malignos se diferenciam dos tumores benignos por sua capacidade de invadir tecidos vizinhos e formar tumores secundários, conhecidos como metástases, algo que os tumores benignos não fazem, pois crescem de forma limitada (INCA, 2022; Medrado, 2015; Oppermann et al., 2014).

O desenvolvimento do câncer depende de uma combinação de ativação de oncogenes e inativação de genes supressores de tumores. Os proto-oncogenes, que são os primeiros reguladores desse processo, podem ser ativados por translocações cromossômicas, mutações pontuais ou ampliações genéticas. Eles desempenham um papel essencial na regulação do crescimento celular e na transmissão de sinais. Quando esses genes sofrem alterações, transformam-se em oncogenes, o que pode desencadear a formação de células cancerígenas. Por outro lado, os genes supressores de tumores são fundamentais para prevenir o câncer, pois controlam o crescimento celular desordenado. Devido à sua função oposta aos oncogenes, esses genes também são conhecidos como "antioncogenes", atuando como um bloqueio contra a progressão tumoral (Kontomanolis et al., 2020; Roy et al., 2017).

Diversos agentes atuam promovendo a ativação de oncogenes e inativação de genes supressores de tumor. Tais agentes podem ser endógenos, como espécies reativas de oxigênio (ROS), mudanças hormonais e erros mitóticos, ou exógenos, como agentes químicos, radiações e hábitos alimentares. Agentes químicos alteram nucleotídeos, enquanto radiações podem causar quebras cromossômicas (ionizante) ou mudanças no DNA (UV). Além disso, dietas ricas em gordura, obesidade, inatividade física e consumo excessivo de álcool aumentam o risco de câncer (Alberts et al., 2017; Roy et al., 2017; INCA, 2020).

O processo de carcinogênese ocorre em estágios, sendo o estágio de iniciação aquele que ocorre quando agentes cancerígenos modificam geneticamente as células, preparando-as para a ação de fatores do próximo estágio. No estágio

seguinte, denominado promotor, oncopromotores estimulam a proliferação dessas células alteradas, que lentamente se transformam em malignas com contato prolongado com o agente. O estágio final, a progressão, é marcado pela multiplicação descontrolada e irreversível das células (Almeida et al., 2005; INCA, 2022; Roy et al., 2017). A capacidade de invasão e a agressividade das células cancerosas, resultantes desse processo, determinam o tipo de neoplasia e seu potencial metastático, sendo as metástases, em última análise, a principal causa de morte nos pacientes (Alberts et al., 2017).

A metástase ocorre quando células tumorais se espalham para regiões próximas ou distantes do local original. Isso pode acontecer por meio do sistema hematogênico, através dos vasos sanguíneos, ou pelo sistema linfático. Esse processo permite que as células cancerosas invadam cavidades corporais, capilares e nervos, estabelecendo novos focos de crescimento em diferentes partes do corpo (Cook; Hurst; Welch, 2011; Martin et al., 2013). Um exemplo de câncer metastático é o tumor de Krukenberg (TK), uma rara forma de câncer ovariano secundário, que geralmente surge a partir de tumores do trato gastrointestinal em cerca de 70% dos casos. Esse tumor é mais frequente em mulheres por volta dos 40 anos (Al-Agha; Nicastri, 2006; Wu et al., 2015).

Apesar de sua alta taxa de mortalidade e das opções de tratamento limitadas, o TK ainda recebe pouca atenção no campo científico e médico, o que torna a investigação sobre suas características essencial para o melhor entendimento da patologia e desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficientes. Neste contexto, o presente estudo busca caracterizar o tumor de Krukenberg, fornecendo uma compreensão aprofundada dos principais aspectos clínicos desse carcinoma, e assim promover uma discussão na área biomédica sobre os desafios associados ao seu curso e às opções terapêuticas disponíveis.

Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura. Conforme exposto por Vosgerau e Romanowsk (2014), esse tipo de revisão qualitativa oferece uma análise detalhada e abrangente das fontes disponíveis, possibilitando uma visão

aprofundada sobre um tema específico. Além de contribuir para a compreensão de uma determinada área de estudo, as revisões narrativas são cruciais para a atualização constante de conhecimentos e a reflexão sobre métodos e subtemas relevantes, como indicado por Elias et al. (2012).

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as bases de dados científicos “Google Scholar”, “Lilacs”, “PubMed” e Scielo. Para a indexação da busca, foram empregados os descritores “Krukenberg tumor” e “ovarian cancer”, combinados pelo operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão abarcaram artigos publicados em português, inglês ou espanhol entre 2014 e 2024. Como critério de exclusão, foram desconsiderados artigos de revisão de literatura, textos não avaliados por pares (como teses, dissertações, TCCs, etc.) e aqueles que não estavam disponíveis na íntegra de forma gratuita. Após a triagem dos trabalhos recuperados, foram selecionados nove artigos relevantes para o tema em questão.

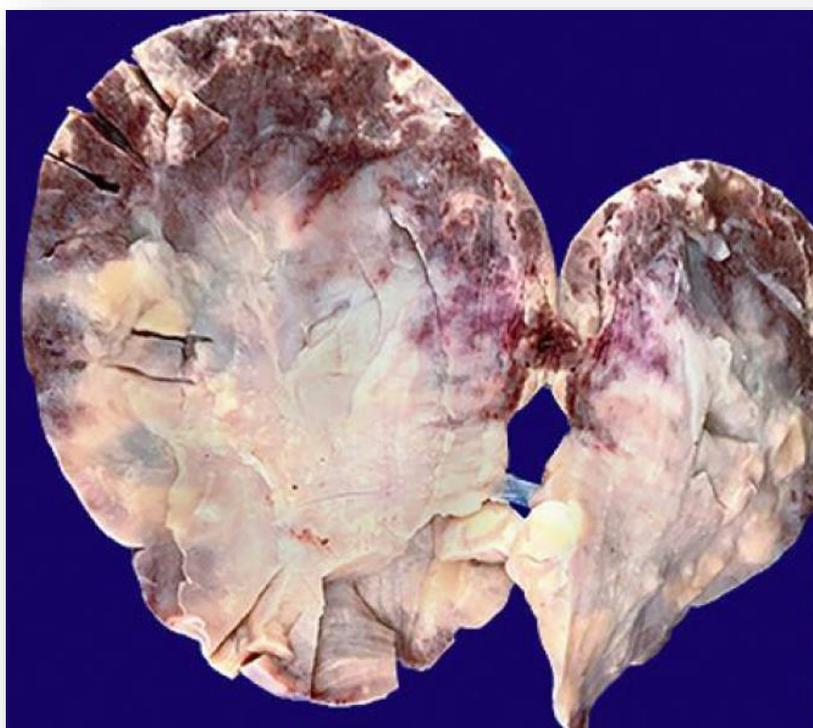
Desenvolvimento

Os cânceres metastáticos de ovário correspondem a 10-25% de todas as malignidades ovarianas (Albergaria, 2018). O tumor de Krukenberg (TK), um tipo raro, surge frequentemente como neoplasia secundária a tumores gastrointestinais e representa 30-40% dos casos metastáticos ovarianos. Tipicamente bilateral, volumoso e assintomático, o TK afeta mulheres por volta dos 40 anos sendo mais comum pré-menopausa (75,78%) do que em mulheres na pós-menopausa. Embora caracterizado como o tumor secundário mais conhecido, o TK não é o mais comum, o que pode gerar confusão ao associá-lo a qualquer lesão metastática ovariana (Albergaria, 2018; Wu et al., 2015; Zulfiqar, et. al, 2020).

Os Tumores de Krukenberg (TK) foram inicialmente descritos por Friedrich Krukenberg em 1896 como “fibrossarcoma ovarii mucocellulare carcinomatodes”, um tumor primário do ovário. Em 1960, Novak redefiniu o tumor como um mucinocarcinoma caracterizado por células em anel de sinete, frequentemente associadas a estruturas glandulares (Gligorievski, 2018). Krukenberg observou que os ovários tinham uma superfície irregular e contorno bosselado (Figura 1), com envolvimento linfático constante. Seis anos depois, identificou-se a origem metastática

do tumor no trato gastrointestinal. Adenocarcinomas extraovarianos com células em anel de sinete têm maior probabilidade de metastatizar para os ovários. Assim, ao se suspeitar de um TK, é crucial identificar a provável existência de um tumor primário (Zulfiqar et al., 2020).

Figura 1. Contorno bosselado da superfície ovariana causado pela metástase de Krukenberg.



Fonte: Lyngdoh et al (2020). Artigo original distribuído sob uma Creative Commons Attribution Non-Commercial License 4.0 (CC BY-NC).

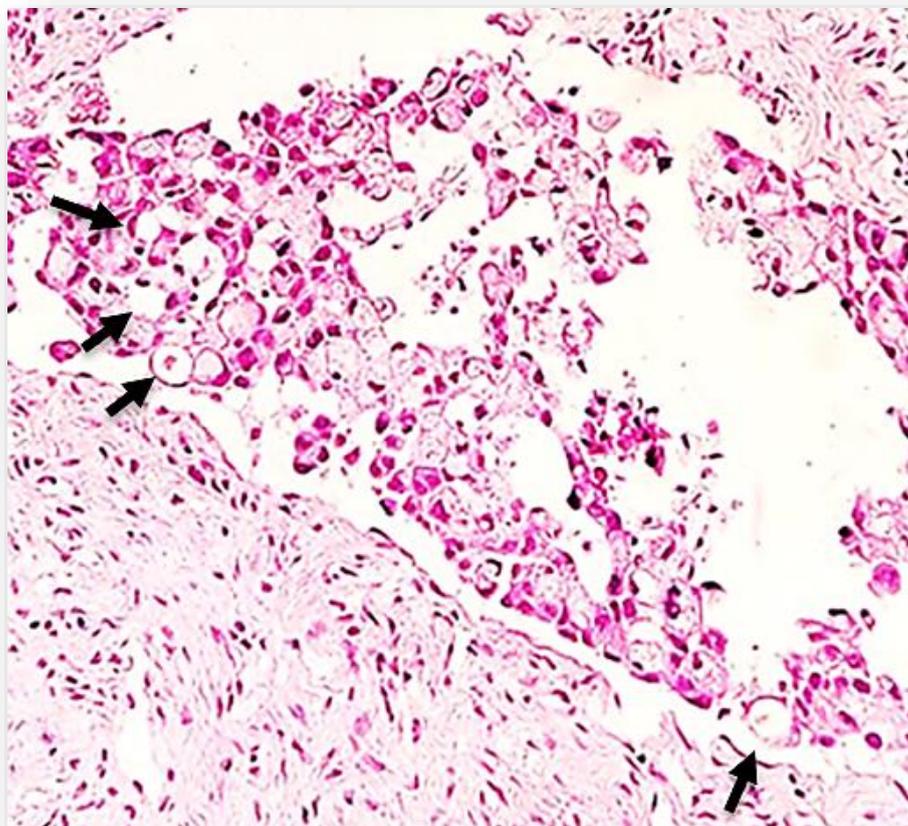
O estômago é o principal local de origem do câncer primário a partir do qual o Tumor de Krukenberg (TK) se desenvolve, sendo responsável por aproximadamente 70% dos casos. Outros locais comuns de origem incluem o cólon, o apêndice e a mama, embora em menor frequência (Gligorievski, 2018; Zulfiqar, et. al, 2020; Lyngdoh et al., 2020). Há diferentes rotas de disseminação do TK, as quais dependem do local de desenvolvimento da malignidade primária. O adenocarcinoma gástrico, por exemplo, normalmente se dissemina para os ovários através do sistema linfático, devido à curta distância dos nódulos gástricos da cisterna do quilo. Já os

adenocarcinomas do cólon, de mama e de pulmão se disseminam através da rota hematogênica, como consequência de sua maior vascularização quando comparados ao estômago. Já os adenocarcinomas do apêndice, cólon sigmoide e intestino delgado normalmente se disseminam diretamente, pois estão próximos aos ovários (Zulfiqar, et. al, 2020).

Os principais sintomas apresentados por pacientes com TK incluem dor abdominal, distensão, dispareunia e sangramento vaginal irregular, que pode ser causado por metástases ovarianas, além de uma combinação desses sintomas. Também foram relatados casos de ascite em 50% dos pacientes (Gligorievski, 2018; Wu et al., 2015; Zulfiqar et al., 2020). A caracterização do TK é realizada conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde baseados na descrição patológica de Serov e Scully. Para tal, o tumor deve apresentar três características histológicas distintas: envolvimento do estroma, presença de células neoplásicas em anel de sinete produtoras de mucina (Figura 2) e proliferação sarcomatóide do estroma ovárico (Wu et al., 2015). O diagnóstico do Tumor de Krukenberg (TK) costuma começar com a ultrassonografia, que, embora útil, muitas vezes não é suficiente para identificar com precisão o tumor. Para obter uma avaliação mais detalhada, é necessário recorrer à tomografia computadorizada, que revela com mais clareza a presença de massas sólidas e cistos intratumorais, características típicas de câncer ovariano (Gligorievski, 2018).

A tomografia computadorizada desempenha um papel crucial na avaliação da extensão das metástases no Tumor de Krukenberg (TK), especialmente na detecção de invasões em órgãos como intestino, ureter e bexiga. Além disso, ela examina o estômago, cólon, apêndice, pâncreas e trato biliar, onde a identificação de massas pode levantar uma forte suspeita de TK. A ressonância magnética também é essencial para complementar o diagnóstico e avaliar possíveis envolvimento extraovarianos (Zulfiqar et al., 2020).

Figura 2. Células neoplásicas em anel de sinete com núcleo deslocado devido a grande quantidade de mucina intracitoplasmática.



Fonte: adaptado de Lyngdoh et.al (2020). Artigo original distribuído sob uma Creative Commons Attribution Non-Commercial License 4.0 (CC BY-NC).

Para o diagnóstico diferencial de TK, a imunocitoquímica desempenha um importante papel, tendo como principais marcadores as proteínas citoqueratina 7 (CK7) e citoqueratina 20 (CK20). Para a confirmação do diagnóstico de TK, a paciente deve apresentar CK7 e CK20 positivos ou CK7 negativo e CK20 positivo (Lyngdoh et al., 2020; Zulfiqar et. al, 2020). A tabela 1 mostra os diagnósticos prováveis a partir da combinação dos resultados imunocitoquímicos para os marcadores CK7 e CK20.

Tabela 1. Análise imunocitoquímica para os marcadores CK7e CK20 e diagnósticos prováveis.

Marcadores		Diagnóstico Provável
CK7	CK20	
+	+	Carcinoma gástrico metastático
-	+	Carcinoma colorretal
+	-	Carcinoma primário de ovário
-	+	Metástase de TK
+	+	Metástase de TK

Dados obtidos de Lyngdoh et al. (2020) e Zulfiqar et. al (2020).

A mortalidade do Tumor de Krukenberg (TK) é elevada, com a maioria dos pacientes indo à óbito em até 14 meses após o diagnóstico. Apenas cerca de 10% dos afetados atingem uma sobrevida de 2 anos (Gligorievski, 2018; Lyngdoh et al., 2020). A sobrevida está diretamente relacionada ao local do tumor primário. Pacientes com tumores de mama têm a maior média de sobrevida, seguidos por aqueles com câncer colorretal. Já os casos com origem gástrica apresentam o pior prognóstico. Fatores como metástases fora dos ovários, ascite e a ausência de metastasectomia agravam o prognóstico (Wu et al., 2015).

O tratamento ideal para o Tumor de Krukenberg (TK) ainda não foi estabelecido, mas normalmente envolve metastasectomia ovariana, quimioterapia e radioterapia. Os principais medicamentos usados na quimioterapia incluem cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, docetaxel e 5-fluorouracil. Frequentemente, essas medicações são administradas em combinações e ciclos (Wu et al., 2015). O tratamento multidisciplinar, que combina ressecção cirúrgica e tratamento sistêmico para metástases ovarianas de câncer gástrico, pode trazer benefícios a pacientes selecionados (Namikawa, 2022). Também a radioterapia em arco volumétrico com dose aumentada e a radioterapia com dose fracionada mais elevada parecem oferecer melhor controle local do KT quando a quimioterapia não é eficaz (Lu; You; Chen, 2020).

Um fator dificultador do tratamento do TK, o que contribui para sua alta taxa de mortalidade, é a resistência à quimioterapia, causada principalmente pelo gene

ERCC1. Tal gene auxilia as células cancerosas a reparar os danos causados pela quimioterapia, tornando estas células mais resistentes ao tratamento. A superexpressão de ERCC1 está relacionada à resistência à quimioterapia de platina (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina) no câncer de ovário. Estudos mostram que tumores com baixa expressão de ERCC1 são mais sensíveis à quimioterapia de platina em comparação com aqueles que apresentam alta expressão desse gene. Essa relação é observada tanto em populações asiáticas quanto caucasianas (Zhang; Gao; Hou, 2020; Zhao et al., 2024). A resistência à quimioterapia e a complexidade do câncer destacam a necessidade de alternativas terapêuticas. Nesse contexto, a terapia gênica surge como uma promessa inovadora, visando corrigir ou substituir genes defeituosos.

Um método de terapia gênica desenvolvido por Zhao et al. (2024) utilizou um adenovírus oncolítico geneticamente modificado para transportar um gene de RNA interferente (siRNA), permitindo que ele infectasse seletivamente células cancerosas, sem afetar as células saudáveis, o que resultou na redução da expressão do gene ERCC1. Ao entrar nas células tumorais, o vírus bloqueia o ciclo celular na fase G1, impedindo a multiplicação celular, e ativando o processo de apoptose (morte celular programada), que é intensificada pela quimioterapia. Além disso, o adenovírus interfere na via de sinalização PI3K/AKT-caspase-3, que regula a sobrevivência e a morte celular, promovendo a morte das células cancerígenas e, assim, reduzindo a resistência das células à quimioterapia. Embora o uso do vírus oncolítico apresente grande potencial no tratamento do câncer de ovário, mais pesquisas são necessárias para otimizar seu uso em ambientes clínicos (Zhao et al., 2024).

Conclusão

A conclusão deste artigo ressalta a complexidade do Tumor de Krukenberg (TK) como uma neoplasia metastática com origem predominantemente no trato gastrointestinal. Embora seja responsável por uma parcela significativa dos cânceres ovarianos metastáticos, o TK ainda é mal compreendido e frequentemente negligenciado na literatura científica. A identificação precoce e o diagnóstico preciso são cruciais, dado que o estadiamento do tumor primário e a extensão das metástases influenciam diretamente o prognóstico e as opções de tratamento. Com a resistência

à quimioterapia representando um desafio significativo, novas abordagens terapêuticas, como a terapia gênica, mostram-se promissoras na luta contra o TK. Estudos recentes sugerem que intervenções inovadoras podem melhorar a sensibilidade das células tumorais aos tratamentos convencionais. Portanto, é imperativo que mais pesquisas sejam realizadas para elucidar as características do TK e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes, visando aprimorar a sobrevida e a qualidade de vida das pacientes afetadas.

Referências

- ALBERGARIA, R. M. R.; ALVIM, J. P.; SALLES, L. O.; GUERRA, M. J. C.; MAIA, L. M. O.; QUEIROZ, A. T. Tumor de Krukenberg metastático sem diagnóstico prévio de tumor primário: relato de caso. **Revista de Saúde**, v. 9, p. 31-36, 2018.
- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- AL-AGHA, O. M.; NICASTRI, A.D. An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 130, p. 1725–1730, 2006.
- ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. DEL C. B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L.; LOPES, M.T.P. Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA-interactive agents: an introduction. **Química nova**, v. 28, p. 118-129, 2005.
- COOK, L. M.; HURST, D. R.; WELCH, D. R. Metastasis suppressors and the tumor microenvironment. **Seminars in Cancer Biology**, v. 21, p. 113-122, 2011.
- ELIAS, C. S. R.; SILVA, L. A.; MARTINS, M. T. S. L.; RAMOS, N. A. P.; SOUZA, M. G. G.; HIPÓLITO, R. L. When is the end? A narrative review on the termination of the school term for mentally disabled students. *SMAD: Revista eletrônica de saúde mental álcool e drogas*, v.8, p. 48-53, 2012.
- GLIGORIEVSKI, A. Appearance of Krukenberg tumor from gastric carcinoma, ultrasound and computed tomography evaluation. **Digestive Medicine Research**, v. 1, 3, 2018.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 6 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
- KONTOMANOLIS, EM.; KOUTRAS, A.; SYLLAIOS, A.; SCHIZAS, D.; MASTORAKI, A.; GARMPIIS, N.; DIAKOSAVVAS, M.; ANGELOU, K.; TSATSARIS, G.; PAGKALOS, A.; NTOUNIS, T.; FASOULAKIS, Z. Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. **Anticancer Research**, v. 40, p. 6009-6015, 2020.
- LU, H-W.; YOU, W-C.; CHEN, C-C. Radiotherapy for Krukenberg tumor: a case report. **Therapeutic Radiology and Oncology**, v. 4, 4, 2020.
- LYNGDOH, B. S.; DEY B.; MISHRA, J.; MARBANIANG, E. Krukenberg tumor. **Autopsy Case Reports**, v. 10, e2020163, 2020.
- MARTIN, T. A.; YE, L.; SANDERS, AJ; LANE, J.; JIANG, W. G. Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective. In: *Madame Curie Bioscience Database*, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164700/>. Acesso em 23 outubro 2024.

MEDRADO, L. Carcinogênese - Desenvolvimento, Diagnóstico e Tratamento das Neoplasias. 1 ed. São Paulo: Érica, 2015.

NAMIKAWA, T.; MARUI, A.; YOKOTA, K.; KAWANISHI, Y.; MUNEKAGE, M.; UEMURA, S.; MAEDA, H.; KITAGAWA, H.; KOBAYASHI, M.; HANAZAKI, K. Frequency and therapeutic strategy for patients with ovarian metastasis from gastric cancer. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v. 407, p. 2301-2308, 2022.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Câncer**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Consulta em 23 outubro 2024.

OPPERMANN, C. P. et al. **Entendendo o câncer**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ROY, N. K.; BORDOLOI, D.; MONISHA, J.; ANIP, A.; PADMAVATHI, G.; KUNNUMAKKARA, A. B. **Cancer—An overview and molecular alterations in cancer**. In: KUNNUMAKKARA, A. B.; PADMAVATHI, G.; ROY, N. K. Fusion Genes and Cancer. Singapore: World Scientific, p.1–15, 2017.

VOSGERAU, D. S. A. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista de Diálogo Educacional**, v. 41, p. 165-189, 2014.

WU, F.; ZHAO, X.; MI, B.; FENG, L.; YUAN, N.; LEI, F.; LI, M.; ZHAO, X. Clinical characteristics and prognostic analysis of Krukenberg tumor. **Molecular and clinical oncology**, v. 3, p. 1323–1328, 2015.

ZHANG, C.; GAO, S.; HOU, J. ERCC1 expression and platinum chemosensitivity in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. **The International Journal of Biological Markers**, v. 35, p. 12-19, 2020.

ZHAO, T.; YE, W.; ZHANG, R.; ZHU, X.; SHI, Q.; XU, X.; CHEN, W.; XU, L.; MENG, Y. Dual- regulated oncolytic adenovirus carrying ERCC1- siRNA gene possesses potent antitumor effect on ovarian cancer cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 30, 120, 2024.

ZULFIQAR, M.; KOEN, J.; NOUGARET, S.; BOLAN, C.; VANBUREN, W.; MCGETTIGAN, M.; MENIAS, C. Krukenberg tumors: update on imaging and clinical features. *American Journal of Roentgenology*, v. 215, p. 1020-1029, 2020.

ANEXO

Diretrizes para os autores. Submissão ao periódico “**Brazilian Journal of Development**”.

Author Guidelines

The BJD accepts only original articles, not published in other journals. Articles presented at events are accepted, provided that this information is made available by the authors.

The rules for formatting and preparing originals are:

- A maximum of 20 pages, with a maximum of 8 authors;
- Font Times New Roman, size 12, line spacing of 1.5;
- Figures, Charts and Tables must appear together with the text, editable, in font 10, both for the content and for the title (which must appear just above the graphic element) and font (which must appear just below the graphic element).
- Title in Portuguese, English and Spanish, at the beginning of the file, with font 14;
- Abstract along with keywords, with single spacing, just below the title;
- The file sent must not contain the identification of the authors.
- To download the Template for authors click [here](#)

This journal adopts as an editorial policy the guidelines for good practices in scientific publication of the National Association for Research and Postgraduate Studies in Administration (ANPAD), available at:

http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf.