

## **Dificuldades no diagnóstico do câncer colorretal com metástase de ovário: uma revisão da literatura**

Difficulties in diagnosing colorectal cancer with ovarian metastasis: a literature review

Dificultades para diagnosticar el cáncer colorrectal con metástasis ovárica: revisión de la literatura

Recebido: 25/11/2021 | Revisado: 02/12/2021 | Aceito: 04/12/2021 | Publicado: 14/12/2021

### **Noé Araujo Fortes Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7675-0009>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: noefortes@yahoo.com

### **Ana Klara Rodrigues Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1216-9386>  
Universidade Estadual do Piauí, Brasil  
E-mail: klaraphb@outlook.com

### **Barbara Beatriz Lira da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9166-6147>  
Universidade Estadual do Piauí, Brasil  
E-mail: brbeatriz16@gmail.com

### **Lívia Filomena Castelo Branco Machado**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5073-8140>  
Centro Universitário UNINOVAFAPÍ, Brasil  
E-mail: liviafilomenacbm@hotmail.com

### **Edmar José Fortes Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-9937>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: edmarfortes@hotmail.com

### **Amanda Milhomem Medeiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3953-0442>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: amanda\_medeiros07@hotmail.com

### **Mariana Fagan Peyrot**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3366-1350>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: marianapeyrot@gmail.com

### **Pâmela de Sousa Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1564-6758>  
Centro Universitário UNINOVAFAPÍ, Brasil  
E-mail: pamela.melos97@gmail.com

### **Victor Rocha Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8068-3264>  
Centro Universitário UNINOVAFAPÍ, Brasil  
E-mail: victoroxas@gmail.com

### **Lizandra Azevedo Brito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-3603>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: lizazevedo@gmail.com

### **Myrcia Ferreira Lopes Nogueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1912-464X>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: myrcialopes@hotmail.com

### **Gabriel Brito da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9765-1074>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: bielgmr@hotmail.com

### **Tatiany de Sampaio Fontenele**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2306-3421>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: tatysampaio2@hotmail.com

### **Pedro Henrique Fréres Holanda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4699-5130>  
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil  
E-mail: pedro.phfh1@gmail.com

**Ayrton Galvão de Araújo Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0550-5019>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil

E-mail: [dr.ayrtonjunior@hotmail.com](mailto:dr.ayrtonjunior@hotmail.com)

### **Resumo**

O processo pelo qual o câncer colorretal (CCR) metastatiza para o ovário permanece obscuro. Porém, considera-se que, como não há fluxo linfático entre o cólon e os ovários, tanto as metástases hematogênicas quanto as peritoneais disseminadas apresentam possíveis vias metastáticas. O presente estudo tem como objetivo descrever as dificuldades e como é feita a realização do diagnóstico do câncer colorretal com metástase de ovário. Realizado através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nas bases de dados do Pubmed e Medline, usando os cruzamentos dos descritores em inglês “Colorectal cancer”, “Ovarian metastasis”, “Diagnosis”. Para a avaliação do problema de pesquisa e sua estratificação foi utilizada a estratégia PVO sendo formulada a seguinte estratégia que pode ser observada no Quadro 1. A estratégia supracitada permitiu formular a seguinte questão norteadora: “Como é realizado o diagnóstico do câncer colorretal com metástase de ovário?”. O diagnóstico diferencial entre tumores primários e metástases ovarianas costuma ser difícil. Os sintomas associados ao desenvolvimento de câncer ovariano podem mascarar a doença intestinal. Os valores séricos dos marcadores tumorais do antígeno de carboidrato (CA-125) e antígeno carcinoembrionário (CEA) tem um papel importante para a diferenciação entre pacientes com CCR primário com metástase ovariana. Embora difícil, o diagnóstico diferencial deve ser feito precocemente para minimizar as complicações. As alternativas diagnósticas incluem avaliação histopatológica com a identificação de subtipos histológicos metastáticos semelhantes aos subtipos de câncer colorretal primário, sendo os adenocarcinomas mucinosos mais comuns.

**Palavras-chave:** Câncer colorretal; Metástase ovariana; Diagnóstico.

### **Abstract**

The process in which colorectal cancer (CRC) is metastasized to the ovary remains unclear. However, it is considered that, as there is no lymphatic flow between the colon and the ovaries, both hematogenous and disseminated peritoneal metastases present possible metastatic pathways. This study has as objective to describe the difficulties and how the diagnosis of colorectal cancer with ovarian metastasis is done. This work was carried out through the Virtual Health Library (VHL) at Pubmed and Medline databases, using the crossings of the descriptors in English “Colorectal cancer”, “Ovarian metastasis”, and “Diagnosis”. To evaluate the research problem and its stratification, it was used the PVO strategy, which can be seen in Table 1. Such strategy permitted the formulation of the following guiding question: “How is the diagnosis of colorectal cancer with ovarian metastasis done?”. Differential diagnosis between primary tumors and ovarian metastases is often difficult. Symptoms associated with the development of ovarian cancer can hide an intestinal disease. Serum values of carbohydrate antigen tumor markers (CA-125) and carcinoembryonic antigen (CEA) have an important role in differentiating patients with primary CRC with ovarian metastasis. Although difficult, the differential diagnosis must be done early to minimize complications. Diagnostic alternatives include histopathological evaluation with the identification of metastatic histological subtypes similar to primary colorectal cancer subtypes, being mucinous adenocarcinoma the most common.

**Keywords:** Colorectal cancer; Ovarian metastasis; Diagnosis.

### **Resumen**

El proceso por el cual el cáncer colorrectal (CCR) hace metástasis en el ovario sigue sin estar claro. Sin embargo, se considera que, al no existir flujo linfático entre el colon y los ovarios, tanto las metástasis peritoneales hematogénicas como diseminadas tienen posibles vías metastáticas. El presente estudio tiene como objetivo describir las dificultades y cómo se realiza el diagnóstico de cáncer colorrectal con metástasis de ovario. Realizado a través de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) en las bases de datos Pubmed y Medline, utilizando los cruces de los descriptores en inglés “Colorectal cancer”, “Ovarian metastasis”, “Diagnosis”. Para evaluar el problema de investigación y su estratificación se utilizó la estrategia OPV, formulándose la siguiente estrategia, que se puede ver en el Cuadro 1. La estrategia mencionada permitió formular la siguiente pregunta orientadora: “¿Cómo es el diagnóstico de cáncer colorrectal con metástasis de ovario?”. El diagnóstico diferencial entre tumores primarios y metástasis ováricas suele ser difícil. Los síntomas asociados con el desarrollo de cáncer de ovario pueden enmascarar la enfermedad intestinal. Los valores séricos de los marcadores tumorales del antígeno carboidrato (CA-125) y del antígeno carcinoembrionario (CEA) juegan un papel importante en la diferenciación entre pacientes con CCR primario con metástasis ovárica. Aunque es difícil, el diagnóstico diferencial debe realizarse temprano para minimizar las complicaciones. Las alternativas diagnósticas incluyen la evaluación histopatológica con identificación de subtipos histológicos metastáticos similares a los subtipos de cáncer colorrectal primario, siendo los más comunes los adenocarcinomas mucinosos.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal; Metástasis ovárica; Diagnóstico.

## 1. Introdução

Os tumores secundários do ovário são responsáveis por 10–25% de todas as doenças malignas do ovário. Os tumores mais comuns que dão origem a metástases ovarianas incluem câncer de mama, colorretal, endometrial, estômago e apêndice. Entre 12,5% e 49% das lesões metastáticas ovarianas se originam de adenocarcinomas do cólon e reto (Fillmann *et al.*, 2021). Lesões metastáticas do cólon são uma entidade clínica rara que pode apresentar dificuldades no manejo. A morbidade e mortalidade metástases parecem estar aumentando, em parte devido à falta de detecção precoce e melhores investigações de acompanhamento de uma neoplasia primária (Galanopoulos *et al.*, 2017).

O envolvimento secundário do colo é frequentemente diagnosticado em pacientes com uma neoplasia primária conhecida, geralmente derivada do pulmão, ovário, mama, próstata, rim, pele, estômago ou sistema hepatobiliar. Na maioria dos casos, existem lesões múltiplas; no entanto, um terço deles ainda pode ser assintomático ou encontrado apenas na autópsia. A via mais comum de disseminação metastática para o intestino é por meio de semeadura peritoneal (típica de câncer de ovário) (Bakkers *et al.*, 2020).

O câncer de ovário é a sexta neoplasia maligna mais comum em todo o mundo, com uma incidência de 11 em 100.000 pessoas na Europa, sendo o câncer ginecológico mais letal. Apresenta metástases principalmente para a pelve, peritônio e omento, bem como para o ovário contralateral e o cólon sigmóide. Metástases extraperitoneais a distância são consideradas um fenômeno extremamente raro. Vários mecanismos foram propostos, incluindo as vias linfogênica, hematogênica e transcoelômica. Os dois primeiros mecanismos envolvem a disseminação de células tumorais via vasos linfáticos e sanguíneos, respectivamente, enquanto a disseminação transcoelômica significa a disseminação das células tumorais através da cavidade peritoneal. Além disso, parece que diferentes tumores metastatizam por diferentes vias; por exemplo, uma disseminação hematogênica parece ser a via mais frequente no câncer de cólon. Por outro lado, uma disseminação linfogênica retrógrada parece estar envolvida nas metástases do câncer gástrico (Galanopoulos *et al.*, 2018).

O diagnóstico correto de tumores ovarianos secundários é desafiador, pois eles são diagnosticados como câncer primário de ovário, particularmente no caso de adenocarcinomas mucinosos. A distinção deste último é essencial, pois requer um tratamento diferenciado. A imunohistoquímica desempenha um papel importante na distinção de tumores ovarianos primários de metástases extra-ováricas e, além disso, pode sugerir o local do tumor primário. Como as terapias e modalidades de imagem para o câncer colorretal (CCR) metastático melhoraram nos últimos anos, a detecção de metástases ovarianas em mulheres com CCR pode de fato ser um cenário clínico mais comum, a presença de metástases ovarianas pressagia um prognóstico pior do que outros locais de doença metastática em pacientes com CCR (Lee *et al.*, 2017; Zhou & Ding, 2021).

Os ovários não são um local incomum para metástases de câncer. No entanto, o CCR é o câncer mais comum metastático para ovários. O tumor ovariano metastático pode ser descoberto como uma massa anexial em uma paciente com história prévia de câncer de cólon e essa recorrência metacrônica tem maior probabilidade de ser diagnosticada com precisão antes da cirurgia. Foi relatado que 2% das pacientes com CCR primário desenvolvem metástases ovarianas metacrônicas dentro de 2 anos após a ressecção primária. Caso contrário, o CCR com metástase ovariana síncrona costuma ser descoberto no momento da cirurgia como câncer de ovário avançado por um oncologista ginecológico (Kurokawa *et al.*, 2020).

O processo pelo qual o câncer colorretal metastatiza para o ovário permanece obscuro. Porém, considera-se que, como não há fluxo linfático entre o cólon e os ovários, tanto as metástases hematogênicas quanto as peritoneais disseminadas apresentam possíveis vias metastáticas. A disseminação peritoneal é geralmente confirmada no intra-operatório. Clinicamente, é difícil distinguir entre câncer de ovário primário e metastático, o que resulta em problemas diagnósticos para médicos, radiologistas e patologistas (Shimazaki *et al.*, 2016).

O presente estudo tem como objetivo descrever as dificuldades e como é feita a realização do diagnóstico do câncer

colorretal com metástase de ovário, a fim de fornecer o diagnóstico correto, revisamos essas características clínicas, os dados laboratoriais e a diferença de prognóstico do tratamento para fornecer um melhor manejo.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, onde se adotou a revisão integrativa da literatura, que conforme Galvão (2012), é uma construção de uma análise ampla da literatura com passos pré-definidos uma vez que ela contribui para o processo de sistematização e análise dos resultados, visando a compreensão de determinado tema, a partir de outros estudos independentes. Realizado através da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nas bases de dados do Pubmed e Medline, usando os cruzamentos dos descritores em inglês “Colorectal cancer”, “Ovarian metastasis”, “Diagnosis”. Para a avaliação do problema de pesquisa e sua estratificação foi utilizada a estratégia PVO (População/ Problema, Variável/Resultados e Outcomes/ Desfechos) sendo formulada a seguinte estratégia que pode ser observada no Quadro 1. A estratégia supracitada permitiu formular a seguinte questão norteadora: “Como é realizado o diagnóstico do câncer colorretal com metástase de ovário?”. A partir da questão norteadora foram utilizados os operadores booleanos para a sistematização das buscas com o seguinte esquema: Colorectal cancer AND Ovarian metastasis AND Diagnosis.

**Quadro 1.** Estratificação do problema de pesquisa seguindo estratégia PVO para formulação de pesquisa.

P População	Indivíduos afetados pelo câncer colorretal com metástase de ovário.
V Variáveis	Diagnóstico e manifestações clínicas do câncer colorretal.
O Desfechos	Verificar a importância do diagnóstico através das manifestações clínicas do câncer colorretal.

Fonte: Autores (2021).

Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos escritos na língua inglesa e portuguesa; publicados entre os anos 2016 até o primeiro semestre de 2021 e que abordem sobre o diagnóstico de câncer colorretal com metástase de ovário. No que diz respeito aos critérios de exclusão, dispensaram-se artigos que se distanciavam da temática central desta revisão e trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados pesquisadas. Após a pré-leitura e leitura seletiva dos textos, foram selecionados 20 artigos (Quadro 2), nos quais realizou-se uma leitura interpretativa buscando responder à pergunta de pesquisa desta revisão.

## 3. Resultados e Discussão

A partir das buscas realizadas nas bases de dados, foi encontrado um total de 285 artigos, sendo selecionados 20 artigos, destes 17 foram encontrados na base de dados Pubmed e na 3 Medline. A seguir, apresenta-se o Quadro 2 que mostra a distribuição dos artigos segundo o título, autores, objetivo, abordagem do artigo, revista e ano.

**Quadro 2.** Distribuição dos artigos segundo o título, autores, objetivo, abordagem do artigo, revista e ano.

TÍTULO	AUTORES	OBJETIVO	ABORDAGEM	REVISTA	ANO DE PUBLICAÇÃO
Difficulty in diagnosis and different prognoses between colorectal cancer with ovarian metastasis and advanced ovarian cancer: An empirical study of different surgical adoptions.	Lee KC, Lin H, ChangChien CC, Fu HC, Tsai CC, Wu CH, Ou YC	Determinar as manifestações clínicas e o manejo ideal de pacientes do sexo feminino com metástase de câncer colorretal avançado (CCR) em ovários que simulam malignidade ovariana avançada.	Manejo clínico	Taiwan J Obstet Gynecol	2017
Ovarian Metastasis from Colorectal Adenocarcinoma	Lúcio Sarubbi Fillmann, Henrique Sarubbi Fillmann, Laura Pinho Fillmann, Ana Paula Reginatto Tubiana, Raquel Ribeiro, Mariana Coelho	Relatar a experiência dos autores no tratamento dessas pacientes, e fazer uma revisão da literatura sobre a epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico das metástases ovarianas do câncer colorretal.	Manejo clínico	Journal of Coloproctology	2021
The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review	Kubeček, O., Laco, J., Špaček, J., Petera, J., Kopecký, J., Kubečková, A., & Filip, S	Abordar essas questões de forma abrangente e resumir o conhecimento atual sobre a epidemiologia, patogênese e manejo de tumores ovarianos secundários, incluindo uma discussão mais aprofundada sobre as diferentes vias de metastatização, organotropismo metastático.	Fisiopatologia	Clinical & experimental metastasis,	2017
Colorectal Metastasis from Ovarian Neoplasm Mimicking Primary Colon Cancer	Aqsa A., Droubi S., Amarnath S., Haddad F., Deeb L.	Discutir um caso de metástase secundária para o cólon de um carcinoma de ovário primário na forma de uma massa que mimetiza um câncer de cólon primário.	Fisiopatologia	Case Rep Gastroenterol	2021
Differentiation between ovarian metastasis from colorectal carcinoma and primary ovarian carcinoma: Evaluation of tumour markers and “mille-feuille sign” on computed tomography/magnetic resonance imaging	Ryo Kurokawa, Yudai Nakai, Wataru Gonoi, Naohiro Makise, Tetsuo Ushiku, Osamu Abe	O objetivo deste estudo retrospectivo foi avaliar a utilidade dos marcadores tumorais séricos e características morfológicas em CT / MRI para diferenciar entre metástases ovarianas de carcinomas colorretais (OMCRC) e carcinomas primários de ovário (POC).	Fisiopatologia	European Journal of Radiology	2020
Consideration for Prognostic Indicators of Ovarian Metastasis of Colorectal Cancer	Koji Ueda, Seiichi Shinji, Takeshi Yamada, Michihiro Koizumi, Akihisa Matsuda, Ryo Ohta, Yasuyuki Yokoyama, Goro Takahashi, Masahiro Hotta, Kohki Takeda, Keisuke Hara, Sho Kuriyama, Hiroshi Yoshida	Avaliar indicadores de mau prognóstico para metástases ovarianas de câncer colorretal.	Manejo clínico	Gan To Kagaku Ryoho	2019

Clinical and genetic determinants of ovarian metastases from colorectal cancer	Karuna Ganesh, Ronak H. Shah, Efsevia Vakiani, Garrett M. Nash, Hugh P. Skottowe, Rona Yaeger, Andrea Cercek, Anne Lincoln, Christina Tran, Neil H. Segal, Diane L. Reidy, Anna Varghese, Andrew S. Epstein, Yukio Sonoda, Dennis Chi, Jose Guillem, Larissa Temple, Philip Paty, Jaclyn Hechtman, Jinru Shia, Martin Weiser, Julio Garcia Aguilar, Nancy Kemeny, Michael F. Berger, Leonard Saltz, e Zsofia K. Stadler	Definir os preditores clínico-patológicos e genômicos da incidência e dos resultados da metástase do ovário, realizamos um estudo clínico, patológico e genético abrangente de uma grande instituição, clínico, patológico e genético de todos os pacientes com OM-CRC confirmado tratados no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) entre 1999 e 2015	Clínico-patológico e genético	Cancer	2017
Clinicopathologic Characteristics and Impact of Oophorectomy for Ovarian Metastases from Colorectal Cancer	Carling Ursem, Margaret Zhou, Alan Paciorek, Chloe E Atreya, Andrew H Ko, Alan Venook, Li Zhang, Katherine Van Loon	Avaliar pacientes, doenças e fatores relacionados ao tratamento associados à sobrevida global a partir do diagnóstico inicial de câncer colorretal com metástases ovarianas.	Manejo clínico	Oncologist	2020
Prognosis and factors affecting colorectal cancer with ovarian metastasis	Fangyue Zhou, Jingxin Ding	Verificar o Prognóstico e fatores que afetam o câncer colorretal com metástase ovariana.	Manejo clínico	Updates Surg	2021
Complete resection of colorectal cancer with ovarian metastases combined with chemotherapy is associated with improved survival	Ibrahim S Al-Busaidi, Teresa Bailey, Bruce Dobbs, Tim W Eglinton, Christopher J Wakeman, Frank A Frizelle	O objetivo deste estudo foi examinar o manejo e os resultados de pacientes com metástases ovarianas de câncer colorretal.	Manejo clínico	ANZ J Surg	2019
Clinicopathological characteristics and prognosis analysis of ovarian metastases in colorectal cancer: a single-center experience	Rui Zhou, Ya Liu, Yifei Wang, Xiao Huo, Jing Zhu, Tao Zhang	Este estudo teve como objetivo melhorar o manejo das metástases ovarianas no câncer colorretal, avaliando as características clínico-patológicas, estratégias terapêuticas e fatores prognósticos.	Manejo clínico-patológico	Int J Clin Oncol	2020
Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles	Yoshiko Mori, Akihiro Nyuya, Kazuya Yasui, Toshiaki Toshima, Takashi Kawai, Fumitaka Taniguchi, Keisuke Kimura, Ryo Inada, Masahiko Nishizaki, Junko Haraga, Keiichiro Nakamura, Yuza Umeda, Hiroyuki Kishimoto, Toshiyoshi Fujiwara, Yosuke Katata, Yoshiyuki Yamaguchi, Takeshi Nagasaka	Estabelecer a prevalência clínica de metástases ovarianas de no câncer colorretal. A seguir, analisamos os desfechos clínicos e as estratégias de tratamento, de acordo com os perfis mutacionais dos câncer colorretal.	Manejo clínico	Oncotarget	2018

Synchronous ovarian metastasis from colorectal cancer: A report of two cases	Jiro Shimazaki, Takanobu Tabuchi, Kiyotaka Nishida, Akira Takemura, Gyo Motohashi, Hideki Kajiyama, Shuji Suzuki	Relatar dois casos de metástase ovariana sincrônica de câncer colorretal que foram tratados por cirurgia citoredutora.	Manejo clínico-patológico	Oncol Lett	2016
Abnormal DNA methylation as a cell-free circulating DNA biomarker for colorectal cancer detection: A review of literature	Michail Galanopoulos, Nikolaos Tsoukalas, Ioannis S Papanikolaou, Maria Tolia, Maria Gazouli, Gerassimos J Mantzaris	Descrever as modalidades básicas de triagem e sua eficácia para a detecção de câncer colorretal (CCR), o processo de carcinogênese colorretal e como as vias moleculares do CCR (com foco nas modificações epigenéticas) influenciam a aplicação clínica de novos biomarcadores baseados no sangue.	Genético	World J Gastrointest Oncol.	2017
Secondary metastatic lesions to colon and rectum	Michail Galanopoulos, Filippos Gkeros, Christos Liatsos, Christos Pontas, Apostolis Papaefthymiou, Nikos Viazis, Gerassimos J. Mantzaris, Nikolaos Tsoukalas	Apresentar uma breve revisão das doenças malignas primárias mais prevalentes (pulmão, ovário, mama, próstata, rim e melanoma) que metastatizam para o cólon, com foco em sua frequência e sua apresentação clínica.	Manejo clínico	Ann Gastroenterol.	2018
Incidence, risk factors, treatment, and survival of ovarian metastases of colorectal origin: a Dutch population-based study.	Bakkers, C; van der Meer, R; Roumen, R M; Lurvink, R J; Lemmens, V E; van Erning, F N; de Hingh, I H.	Fornecer informações sobre a incidência, fatores de risco, tratamento e sobrevida de pacientes com metástases ovarianas de câncer colorretal (CCR).	Manejo clínico	Int J Colorectal Dis	2020
The Role of CTHRC1 in Regulation of Multiple Signaling and Tumor Progression and Metastasis.	Mei, D., Zhu, Y., Zhang, L., & Wei, W.	Enfocamos os avanços nas vias de sinalização mediadas pelo CTHRC1 em tumores.	Fisiopatologia	Mediators of inflammation	2020
A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases.	Meagher, NS, Wang, L., Rambau, PF, Intermaggio, MP, Huntsman, DG, Wilkens, LR, El-Bahrawy, MA, Ness, RB, Odunsi, K., Steed, H., Herpel, E., Anglesio, MS, Zhang, B., Lambie, N., Swerdlow, AJ, Lubiński, J., Vierkant, RA, Goode, EL, Menon, U., Toloczko-Grabarek, A.,... Köbel, M.	Comparar a sensibilidade, especificidade e precisão da expressão de CK7, CK20, CDX2, SATB2 e PAX8 individualmente e em combinação para identificar o painel mais eficiente para diferenciar as neoplasias mucinosas ovarianas primárias (neste documento, consulte os tumores mucinosos ovarianos a tumores limítrofes proliferativos / mucinosos atípicos e carcinomas mucinosos) de primários gastrointestinais inferiores (adenocarcinomas colorretais e neoplasias apendiculares) em uma coorte de teste bem caracterizada.	Fisiopatologia	Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc,	2019
Impact of Ovarian Metastectomy on Survival Outcome of Colorectal Cancer Patients with Ovarian Metastasis: A Retrospective Study.	Li, X., Huang, H., Ran, L., Fang, C., Yu, Y., Luo, M., & Qiu, M.	Avaliar o impacto da metastatectomia no resultado de sobrevida e explorar fatores prognósticos em pacientes com CRC metastático ovariano.	Manejo clínico	Cancer management and research,	2020

Metachronous Ovarian Metastases in a Patient with Primary Colorectal Cancer. A Case Report and Review of the Literature	Paramythiotis, D., Goulas, P., Moysidis, M., Karakatsanis, A., Tzioufa-Asimakopoulou, V., Sotiriou, S., & Michalopoulos, A.	É apresentado um caso raro de metástase ovariana metacrônica de CCR primário, diagnosticada no acompanhamento por tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), e inclui uma revisão da literatura.	Manejo clínico	The American journal of case reports	2019
---	---	---	----------------	--------------------------------------	------

Fonte: Autores (2021).

Metástases ovarianas de câncer colorretal geralmente se apresentam como uma massa abdominal palpável. Um aumento do volume abdominal combinado com uma massa palpável foi a principal apresentação clínica, com o desenvolvimento dessas lesões ocorrendo sempre durante o período de acompanhamento da lesão primária. Os sintomas mais relatados incluem dor ou desconforto no abdômen, além de distensão abdominal progressiva e câibras. A ascite é um achado frequente no exame físico. O crescimento de tumores ovarianos também foi associado a anorexia, constipação, alterações no padrão de micção e, menos frequentemente, diarreia e sangramento vaginal (Mori *et al.*, 2018).

O diagnóstico diferencial entre tumores primários e metástases ovarianas costuma ser difícil. Os sintomas associados ao desenvolvimento de câncer ovariano podem mascarar a doença intestinal. Além disso, CCR primário com metástase ovariana podem ser confundidas com as do câncer ovariano avançado. Apesar da suspeita de doença metastática, o diagnóstico mais conclusivo é a abordagem cirúrgica. Clinicamente, é difícil distinguir entre câncer de ovário primário e metastático, o que resulta em problemas diagnósticos para médicos, radiologistas e patologistas (Shimazaki *et al.*, 2016).

O papel dos métodos de imagem é fornecer informações sobre a extensão da doença e identificar um potencial local de tumor primário. Uma tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve, com o uso de material de contraste intravenoso, deve ser realizada como avaliação inicial, pois é considerada um padrão em câncer de sítio primário desconhecido. Porém, nenhum dos métodos de imagem rotineiramente usados, incluindo TC, ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM), provou ser confiável para distinguir CCR primário com metástase ovariana (Kurokawa *et al.*, 2020).

A imunohistoquímica desempenha um papel vital nos domínios do diagnóstico e diferenciação do CCR primário da metástase ovariana. Na maioria dos casos, a neoplasia ovariana primária tem uma cor positiva para citoqueratina 7 (CK7) e negativa para citoqueratina 20 (CK20), enquanto o carcinoma colorretal é mais frequentemente negativo para CK7 e positivo para CK20 e antígeno carcinoembrionário (CEA). Curiosamente, embora um imunofenótipo CK7 positivo / CK20 negativo seja muito improvável de demonstrar uma malignidade primária do cólon, o fenótipo CK7- / CK20+ é geralmente encontrado em biópsias CCR. O gene homeobox 2 (CDX2) do tipo caudal expresso no núcleo das células epiteliais intestinais é um marcador importante para o adenocarcinoma gastrointestinal e também deve ser avaliado (Fillmann *et al.*, 2021).

Os valores séricos dos marcadores tumorais do antígeno de carboidrato (CA-125) e antígeno carcinoembrionário (CEA) tem um papel importante para a diferenciação entre pacientes com CCR primário com metástase ovariana. Elevações no CEA acima de 5 U / ml e níveis de CA-125 acima de 35 U / ml foram descritas em aproximadamente 93% e 80% das pacientes com metástases ovarianas colorretais, respectivamente. Portanto, o aumento simultâneo em ambos os marcadores parece bastante útil para o diagnóstico de doença ovariana metastática (Galanopoulos *et al.*, 2018).

O uso rotineiro de métodos endoscópicos geralmente não é recomendado, a menos que haja sintomas específicos, imagem ou anormalidades patológicas sugerindo que o trato gastrointestinal seja o local primário do tumor. A sensibilidade da colonoscopia para o diagnóstico de CCR primário com metástase ovariana foi considerada maior do que a do enema opaco, porém o CCR com tumor expansivo lateral ou cicatricial é ainda mais provável de passar despercebido por colonoscopia

(Ursem *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2017).

A análise anatomopatológica é capaz de estabelecer um diagnóstico de doença ovariana metastática. A aparência endoscópica macroscópica de tumores metastáticos do cólon pode ser protuberante ou ulcerativa. Na maioria dos casos, costuma ser difícil diferenciar o adenocarcinoma do cólon primário de uma lesão metastática. O rendimento diagnóstico é aumentado com modalidades de diagnóstico por imagem adjuvantes, como ultrassom, tomografia computadorizada, imagem por ressonância magnética do abdômen e da pelve ou tomografia por emissão de pósitrons (Aqsa, Droubi, Amarnath, Haddad & Deeb, 2021).

O tipo histológico predominante de CCR primário da metástase ovariana é o adenocarcinoma mucinoso. Os adenocarcinomas metastáticos com características mucinosas representam uma questão diagnóstica, pois podem ser erroneamente diagnosticados como neoplasias ovarianas primárias, tumores ovarianos metastáticos de origem no cólon inicialmente são diagnosticados como cânceres ovarianos primários. Em geral, as características histológicas que favorecem as metástases incluem um padrão de crescimento infiltrativo com desmoplasia estromal, um padrão de crescimento nodular, envolvimento da superfície ovariana e córtex superficial e envolvimento do espaço hilar e linfovascular (Kubeček *et al.*, 2017; Bakkers *et al.*, 2020).

O perfil de expressão gênica é uma abordagem eficaz na identificação do local do tumor primário. Assim, é concebível que haja um interesse significativo no uso de biomarcadores sanguíneos não invasivos que podem ser de baixo custo e alta sensibilidade e especificidade para ajudar a reduzir o aumento previsto na incidência de CCR primário da metástase ovariana. Esses biomarcadores são projetados para detectar indicadores moleculares no plasma ou soro, como DNA, RNA ou proteína, a fim de expandir a lista existente de modalidades de triagem de CRC. Os níveis de expressão de RNA mensageiro (mRNA) ou micro-RNA (miRNA) podem ser avaliados usando a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) ou tecnologia de microarray de oligonucleotídeo. Além do benefício de sobrevida em pacientes tratados com terapia específica do local com base em um perfil de expressão gênica (Ganesh *et al.*, 2017).

Apesar do estudo extenso, alguns casos permanecem ambíguos mesmo após a avaliação de um amplo espectro de antígenos. Portanto, o perfil de expressão gênica representa uma abordagem capaz de discriminar ainda mais achados duvidosos e que se provou eficaz na determinação da origem do câncer de sítio primário desconhecido. Os dados disponíveis sobre tumores ovarianos secundários são bastante limitados devido à heterogeneidade relativa deste grupo e à ausência prática de quaisquer estudos prospectivos. No entanto, várias questões intrigantes são encontradas na prática diária, incluindo uma investigação diagnóstica racional, o papel da cirurgia citorrredutora e a consequente quimioterapia adjuvante (Zhou *et al.*, 2020).

O prognóstico do CCR com metástase ovariana é ruim e é uma importante causa de morte em pacientes do sexo feminino. Uma variedade de fatores clínico-patológicos foram encontrados relacionados ao prognóstico de pacientes, como idade jovem, tumor T4 / N+ e histologia do carcinoma de células em anel de sinete, estado de menopausa, metástases limitadas à pelve e diferenciação tumoral. O prognóstico da metástase ovariana também está intimamente associado ao tratamento. Os principais métodos de tratamento são a ressecção cirúrgica das lesões primárias e metastáticas, cirurgia citorrredutora combinada com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica e terapia sistêmica. Se possível, a ressecção cirúrgica completa das lesões macroscópicas metastáticas primárias e ovarianas combinada com quimioterapia pós-operatória pode ser atualmente o tratamento mais eficaz para melhorar o prognóstico de pacientes com câncer colorretal com metástase ovariana (Al-Busaidi *et al.*, 2019; Ueda *et al.*, 2019; Zhou & Ding, 2021).

#### 4. Conclusão

Embora difícil, o diagnóstico diferencial deve ser feito precocemente para minimizar as complicações. As alternativas diagnósticas incluem avaliação histopatológica com a identificação de subtipos histológicos metastáticos semelhantes aos subtipos de câncer colorretal primário, sendo os adenocarcinomas mucinosos mais comuns. Além disso, CEA e CA-125 são excelentes para a diferenciação entre pacientes com om metástases ovarianas colorretais, e análise imunohistoquímica positiva para os marcadores CK20 e CK7 são importantes para a confirmação diagnóstica.

Em fatores múltiplos, a cirurgia de citorredução completa (ressecção R0) pode fornecer benefícios de sobrevida em pacientes com metástases ovarianas de origem câncer colorretal. Portanto, é razoável recomendar cirurgia agressiva com intenção curativa, mesmo se metástases extra-ovarianas estiverem presentes. Além disso, a quimioterapia pós-operatória pode exercer um efeito positivo no tratamento, mas precisa ser confirmada por estudos em grande escala com mais participantes no futuro. A imunohistoquímica desempenha um papel importante na distinção de tumores ovarianos primários de metástases extra-ovárias e, além disso, pode sugerir o local do tumor primário.

Embora difícil, o diagnóstico diferencial deve ser feito precocemente para minimizar as complicações. Alguns casos permanecem ambíguos e inconclusivos mesmo após a avaliação de um amplo espectro de antígenos. Portanto, esta pesquisa demonstra em profundidade a necessidade de realização de mais estudos, os quais devem ser grandes, randomizados e tentarão avaliar ou elucidar o diagnóstico e tratamento, podendo ser combinados aos mais antigos como uma estratégia crítica para melhorar a qualidade da esperança de vida existente, além de protocolos mais precisos a cerca do tema, principalmente com relação a realização de um diagnóstico mais detalhado e efetivo.

#### Referências

- Al-Busaidi, I. S., Bailey, T., Dobbs, B., Eglinton, T. W., Wakeman, C. J., & Frizelle, F. A. (2019). Complete resection of colorectal cancer with ovarian metastases combined with chemotherapy is associated with improved survival. *ANZ J Surg*, 89(9):1091-1096.
- Aqsa, A., Droubi, S., Amarnath, S., Haddad, F., & Deeb, L. (2021). Colorectal Metastasis from Ovarian Neoplasm Mimicking Primary Colon Cancer. *Case Rep Gastroenterol*, 21;15(1):41-46.
- Bakkers, C., Van der Meer, R., Roumen, R. M., Lurvink, R. J., Lemmens, V. E., Van Erning, F. N., & Hingh, I. H. (2020). Incidence, risk factors, treatment, and survival of ovarian metastases of colorectal origin: a Dutch population-based study. *Int J Colorectal Dis*, 35(6): 1035-1044.
- Fillmann, L. S., Fillmann, H. S., Fillmann, L. P., Tubiana, A. P. R., Ribeiro, R. & Coelho, M. (2021). Ovarian Metastasis from Colorectal Adenocarcinoma. *J Coloproctol*, 41(2):176-18.
- Galanopoulos, M., Gkeros, F., Liatsos, C., Pontas, C., Papaefthymiou, A., Viazis, N., Mantzaris, G. J., & Tsoukalas, N. (2018). Secondary metastatic lesions to colon and rectum. *Annals of gastroenterology*, 31(3), 282-287.
- Galanopoulos, M., Tsoukalas, N., Papanikolaou, I. S., Tolia, M., Gazouli, M., & Mantzaris, G. J. (2017). Abnormal DNA methylation as a cell-free circulating DNA biomarker for colorectal cancer detection: A review of literature. *World journal of gastrointestinal oncology*, 9(4), 142-152.
- Galvão, C. M., Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P. (2010) Revisão integrativa: método de revisão para sintetizar as evidências disponíveis na literatura. In: Brevidelli MM, Sertório SCM. Trabalho de conclusão de curso: guia prático para docentes e alunos da área da saúde. 105-26.
- Ganesh, K., Shah, R. H., Vakiani, E., Nash, G. M., Skottowe, H. P., Yaeger, R., Cercek, A., Lincoln, A., Tran, C., Segal, N. H., Reidy, D. L., Varghese, A., Epstein, A. S., Sonoda, Y., Chi, D., Guillem, J., Temple, L., Paty, P., Hechtman, J., Shia, J., Weiser, M., Aguilar, J. G., Kemeny, N., Berger, M. F., Saltz, L., & Stadler, Z. K. (2017). Clinical and genetic determinants of ovarian metastases from colorectal cancer. *Cancer*, 123(7), 1134-1143.
- Kubeček, O., Laco, J., Špaček, J., Petera, J., Kopecký, J., Kubečková, A., & Filip, S. (2017). The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clinical & experimental metastasis*, 34(5), 295-307.
- Kurokawa, R., Nakai, Y., Gono, W., Makise, N., Ushiku, T., & Abe, O. (2020). Differentiation between ovarian metastasis from colorectal carcinoma and primary ovarian carcinoma: Evaluation of tumour markers and “mille-feuille sign” on computed tomography/magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology*. 124:108823.
- Lee, K. C., Lin, H., Chang, C. C., Fu, H. C., Tsai, C. C., Wu, C. H. & Ou, Y. C. (2017) Difficulty in diagnosis and different prognoses between colorectal cancer with ovarian metastasis and advanced ovarian cancer: An empirical study of different surgical adoptions. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 56(1):62-67.
- Li, X., Huang, H., Ran, L., Fang, C., Yu, Y., Luo, M., & Qiu, M. (2020). Impact of Ovarian Metastectomy on Survival Outcome of Colorectal Cancer Patients with Ovarian Metastasis: A Retrospective Study. *Cancer management and research*, 12, 4493-4501.

Mori, Y., Nyuya, A., Yasui, K., Toshima, T., Kawai, T., Taniguchi, F., Kimura, K., Inada, R., Nishizaki, M., Haraga, J., Nakamura, K., Umeda, Y., Kishimoto, H., Fujiwara, T., Katata, Y., Yamaguchi, Y., & Nagasaka, T. (2018). Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles. *Oncotarget*, 9(23), 16477–16488.

Mei, D., Zhu, Y., Zhang, L., & Wei, W. (2020). The Role of CTHRC1 in Regulation of Multiple Signaling and Tumor Progression and Metastasis. *Mediators of inflammation*.

Meagher, N. S., Wang, L., Rambau, P. F., Intermaggio, M. P., Huntsman, D. G., Wilkens, L. R., El-Bahrawy, M. A., Ness, R. B., Odunsi, K., Steed, H., Herpel, E., Anglesio, M. S., Zhang, B., Lambie, N., Swerdlow, A. J., Lubiński, J., Vierkant, R. A., Goode, E. L., Menon, U., Toloczko-Grabarek, A., ... Köbel, M. (2019). A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.*, 32(12), 1834–1846.

Paramythiotis, D., Goulas, P., Moysidis, M., Karakatsanis, A., Tzioufa-Asimakopoulou, V., Sotiriou, S., & Michalopoulos, A. (2019). Metachronous Ovarian Metastases in a Patient with Primary Colorectal Cancer. A Case Report and Review of the Literature. *The American journal of case reports*, 20, 1515–1520.

Ueda, K., Shinji, S., Yamada, T., Koizumi, M., Matsuda, A., Ohta, R., Yokoyama, Y., Takahashi, G., Hotta, M., Takeda, K., Hara, K., Kuriyama, S., & Yoshida, H. (2019). Consideration for Prognostic Indicators of Ovarian Metastasis of Colorectal Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. (13):2386-2388.

Ursem, C., Zhou, M., Paciorek, A., Atreya, C. E., Ko, A. H., Venook, A., Zhang, L., & Van Loon, K. (2020). Clinicopathologic Characteristics and Impact of Oophorectomy for Ovarian Metastases from Colorectal Cancer. *Oncologist*. 25(7):564-571.

Shimazaki, J., Tabuchi, T., Nishida, K., Takemura, A., Motohashi, G., Kajiyama, H., & Suzuki, S. (2016). Synchronous ovarian metastasis from colorectal cancer: A report of two cases. *Oncology letters*, 12(1), 257–261.

Zhou, R., Liu, Y., Wang, Y., Huo, X., Zhu, J., & Zhang, T. (2020). Clinicopathological characteristics and prognosis analysis of ovarian metastases in colorectal cancer: a single-center experience. *Int J Clin Oncol*. 25(10):1822-1829.

Zhou, F. & Ding, J. (2021). Prognosis and factors affecting colorectal cancer with ovarian metastasis. *Updates Surg*.73(2):391-398.