



HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA



4ª-feira, 12 Outubro 2011

#### **Temática**

#### Tumores NeuroEndócrinos Torácicos e EnteroPancreáticos: Avaliação Imagiológica Anatómica e Funcional

Rodrigues, Lara<sup>1</sup>; Correia, Joana<sup>2</sup>; Graça, Bruno M.<sup>1</sup>

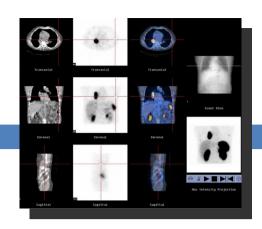
1 — Serviço de Radiologia, HUC

2 — Serviço de Medicina Nuclear, HUC

Director/Moderador: Prof. Dr. Filipe Caseiro Alves

- Introdução
- Radiofármacos
- Técnicas Imagiológicas
- Achados Cintigráficos e Correlação Imagiologia Anatómica:
  - Tumores torácicos
  - Tumores enteropancreáticos
  - [Tumores simpaticoadrenérgicos, Síndromes NEM 1 e 2, Carcinoma Medular Tiróide (CMT)]
- Conclusão

#### Medicina Nuclear

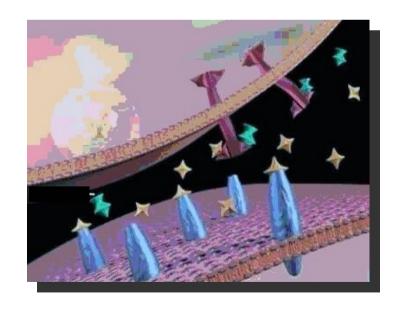


- Imagiologia Funcional
- Diagnóstico e estadiamento de amplo grupo de neoplasias, com base no comportamento biológico tumoral
- \*Tumores NeuroEndócrinos (TNE)- imagens funcionais:
  - complementam informação anatómica (localização lesão 1<sup>iva</sup> e metástases)
  - avaliação prognóstica
  - resposta à terapêutica

# Introdução

- TNE derivam tecido embrionário crista neural:
  - Hipotálamo, Hipófise
  - Tiróide
  - Medula suprarrenal
  - Tracto gastrointestinal

Síntese de aminas →
 descarboxilação →
 produção de
 polipeptídeos/hormonas



# Introdução

 Células APUD (amine percursor uptake and decarboxylose); produção de aminas e peptídeos

neurotransmissores e

hormonas

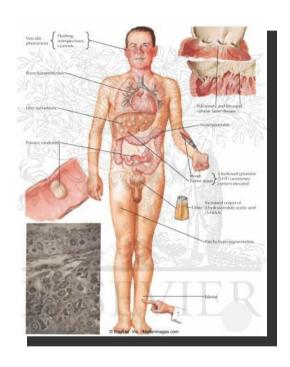
□ Tumores com origem nestas células → APUDomas

+ tarde...

Aminas/peptídeos presentes nos sistemas nervoso e

endócrino – Cólis de la composition della compos





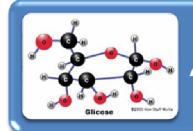
 □ Peptídeos/hormonas biologicamente activos → Significativo complexo sintomático



 Radiofármacos: estrutura molecular ~ às hormonas sintetizadas ou incorporadas em vários processos metabólicos das células tumorais



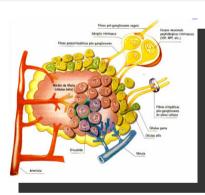




Análogos da Glicose



- Somatostatina
- Hormona "anticrescimento"
- Inibe a libertação:
  - hormonas da hipófise anterior (ACTH, PRL, TSH)
  - peptídeos intestinais e pancreáticos (insulina, glucagon, gastrina, VIP, polipeptídeo inibidor gástrico, secretina, motilina, colecistoquinina)





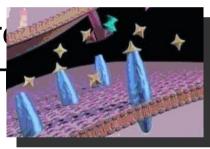
- □ Somatostatina marcada → teoricamente um excelente radiofármaco:
  - identificação lesão tumoral/metastastização
  - efeito terapêutico controlador ou inibidor do crescimento tumoral
- Contudo...
- □ Estrutura molecular → impeditiva do seu uso:
  - ligações covalentes facilmente quebradas por enzimas plasmáticas



- Análogo da Somatostatina:
  - Octreótido (semivida de 2 horas); Sandostatina®
- Marcação com radioisótopo: <u>Índio-111</u> (semivida de 68 horas; emissão gamma de 171 e 245 KeV)
- Índio é quelado ao Octreótido pelo <u>Ácido Dietileno-</u> triamino-pentacético
- Radiofármaco resultante:



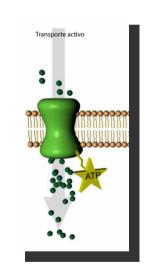
In111-Pentatreótido liga-se aos receptore de somatostatina na superfície celular dos



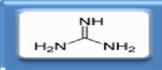
- 5 subtipos receptores:
  - □ ligação ávida à somatostatina → todos
  - análogo da somatostatina → apenas os subtipos 2 e 5...
- >80% TNE enteropancreáticos exprimem receptores do subtipo 2 (↑ Sensibilidade In111-Pentatreótido)



- Derivados radioiodados da guanitidina
  - I-131 Meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG)
  - I-123 MIBG
  - incorporados para o interior da membrana celular através do mecanismo de transporte activo

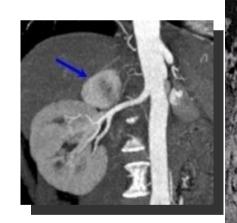


 Armazenados em vesículas no interior das células do sistema simpaticoadrenérgico

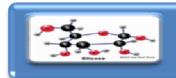


#### Análogos da Guanitidina

- □ ↑[MIBG] → tumores produtores de catecolaminas:
  - intraSR (<u>feocromocitomas</u>)
  - extraSR (paragangliomas)
- □ Sensibilidade de ~77-100%

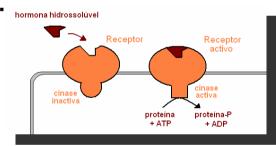


Nota: Paragangliomas MIBG-negativos podem fixar In111-Pentatreótido!



#### Análogos da Glicose

- 2-fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG): hormona hidrossoliuvel
  - entra nas células tumorais
  - fosforilado (FDG-6-fosfato)
  - armazenado no seu interior

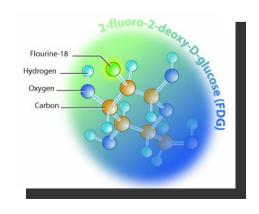


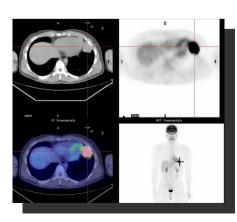
- Lesões malignas, de crescimento rápido → metabolismo da glicose está acelerado
- Contudo, a >ia dos TNE são bem diferenciados e de crescimento lento...





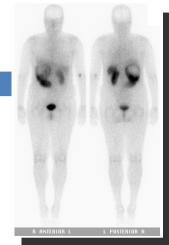
 Aplicação da FDG-PET limitada a suspeita de TNE agressivos, não detectados pelo In111-Pentatreótido ou pela imagiologia anatómica convencional

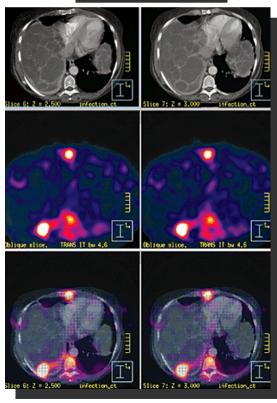




# Técnica Cintigráfica

- In111-Pentatreótido
- Aquisição de imagens, 24 horas após injecção ev
- □ 5-6 mCi
- 1º- imagens de "varrimento"
  - corpo inteiro
- 2º- SPECT (single photon emission computed tomography)/CT:
  - regiões de interesse

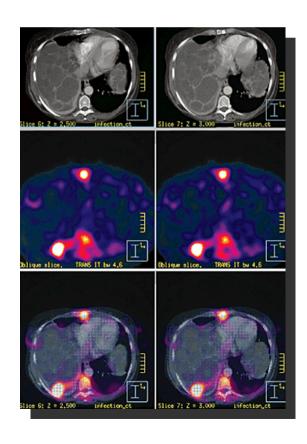




# Técnica Cintigráfica

- 99mTc-EDDA/HYNIC-Octreótido
- Aquisição de 2 conjuntos de imagens
- 20 mCi
- 1º- imagens de "varrimento":
  - corpo inteiro
  - 1h30 e 3h30 após injecção ev
- 2º- SPECT/CT:
  - 4 horas após injecção ev
  - regiões de interesse

- > Resolução espacial!
- Execução do exame no mesmo dia!



# Técnica Cintigráfica

- Preparação do doente:
  - laxante oral (clearance intestinal)
  - se diarreia (parte do complexo sintomático), não é necessário
- Interromper octreótido (regime terapêutico) 72 horas antes da injecção para evitar:
  - competitividade do octreótido e do In111-Pentatreótido pelos receptores
  - diminuição da sensibilidade imagiológica

- OMS, Classificação em 3 grupos de acordo:
  - comportamento clinico-biológico
  - □ Tamanho lesão, invasão vascular, act. mitótica, ≠ção histológica, act. hormonal, presença de mtxs

TNE Bem
Diferenciados

- Baixo potencial maligno
- Carcinóides

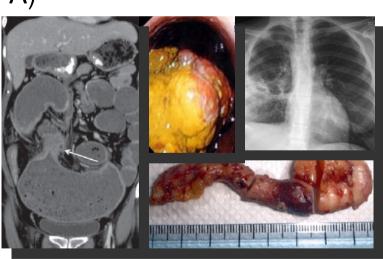
Carcinomas NE Bem Diferenciados

- Neoplasias de baixo grau de malignidade
- Carcinóides Malignos

Carcinomas NE Pouco
Diferenciados

- Elevado potencial maligno
- C. Pequenas Células

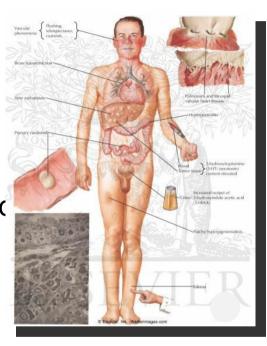
- Tumores Carcinóides
- Secretam elevadas quantidades de substâncias vasoactivas e neuropeptídeos (serotonina, histamina, bradicinina, substância P, neurocinica-A)
- □ >ia tem origem:
  - Tracto GI (73-85%)
  - Sistema broncopulmonar (10-29%)
  - Raramente: rins, timo, laringe, ovários,
- □ >ia, crescimento lento
- Contudo, ~40% doença metastática



- Tumores Carcinóides
- Apresentação clínica depende:
  - localização e extensão da doença
  - presença de metástases
  - hormonas/peptídeos produzidas pelo tumo
- Sinais e sintomas:
  - dor abdominal
  - obstrução i.delgado
  - "flushing" cutâneo e diarreia (excesso de serotonina e outros peptídeos vasoactivos)

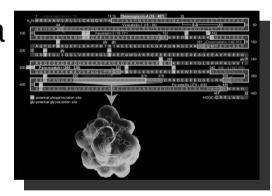
#### Síndrome Carcinóide (1/3 doentes)

= sinais/sintomas GI + broncoconstrição + por xs, IC direita



- Tumores Carcinóides
- >ia apresenta queixas vagas...
  - Diagnóstico, mtas xs, tardio...
- Síndrome Carcinóide completo:
  - Carcinóides ileais
  - Metastização retroperitoneal
  - Metastização hepática maciça
    - > produção de substâncias causadoras do síndrome pelas mtxs
    - < função hepática, que normalmente inactiva as substâncias libertadas na circulação portal

- Tumores Carcinóides
- Análises Laboratoriais
- Doseamento sérico de glicoproteína produzida pelas células tumorais:
  - Cromogranina-A
  - Marcador tumoral + comum



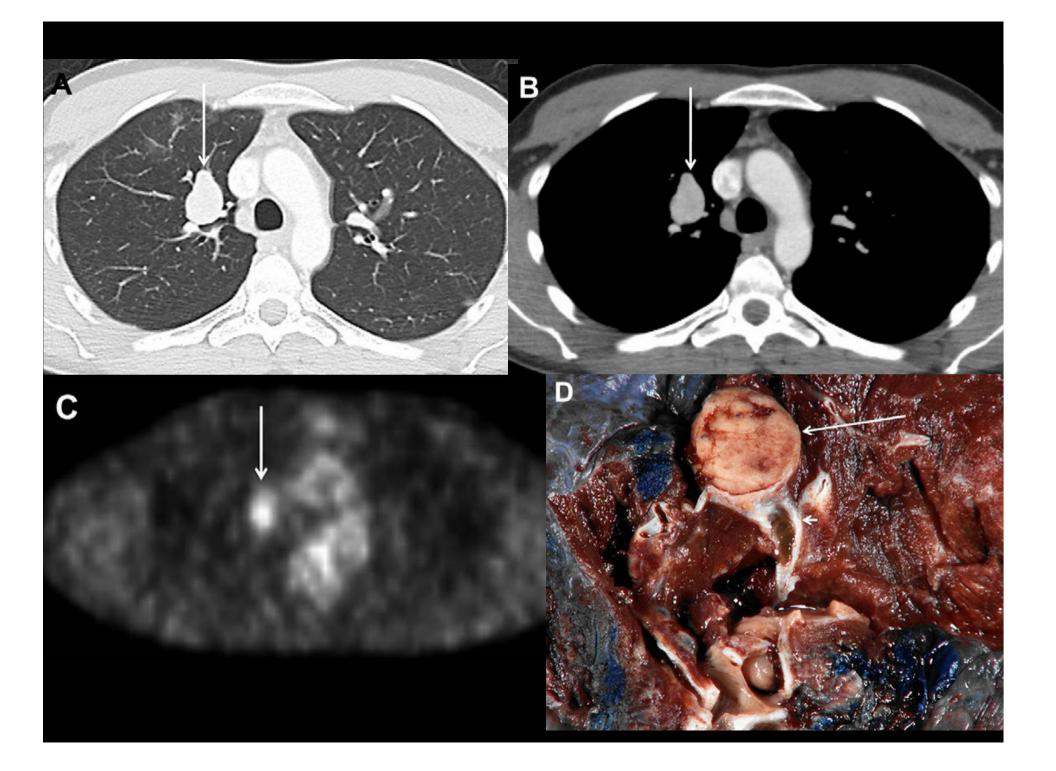
- Doseamento urina:
  - Ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA)
  - Produto do metabolismo da serotonina (produzida pelo tumor)
  - Efeitos diagnósticos

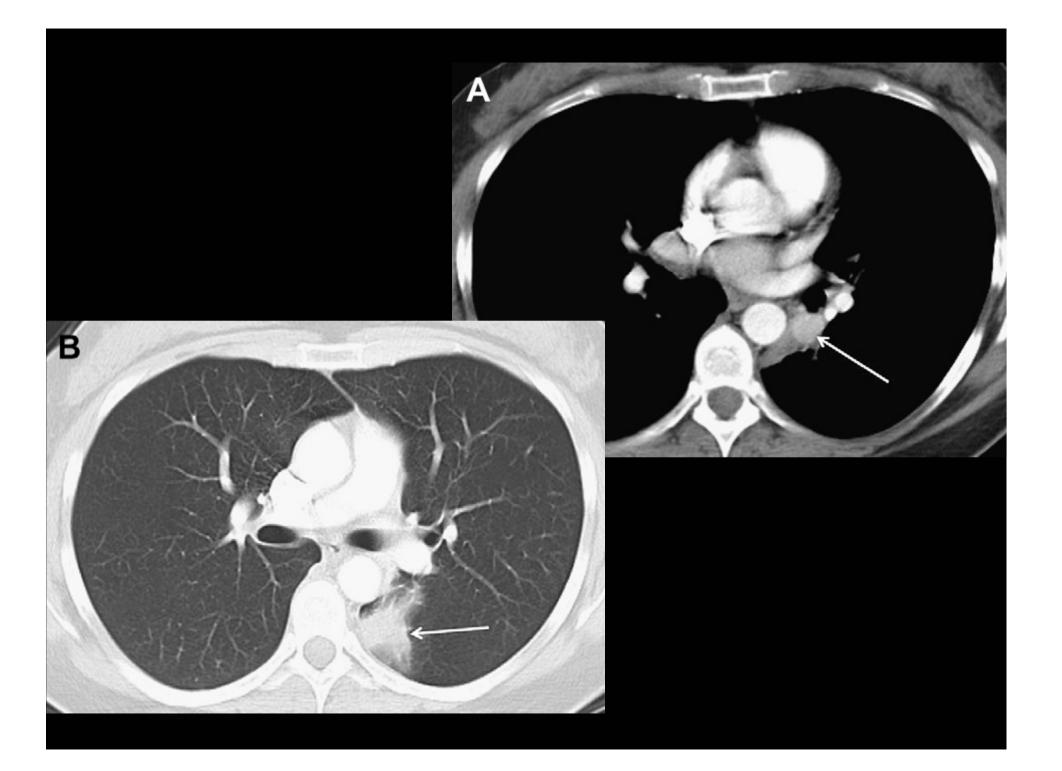
- Tumores Carcinóides
- Modalidades Imagiológicas
- □ P/ detecção lesão 1<sup>iva</sup> e metástases:
  - Endoscopia
  - Estudos contrastados
  - TC, RM
  - Angiografia

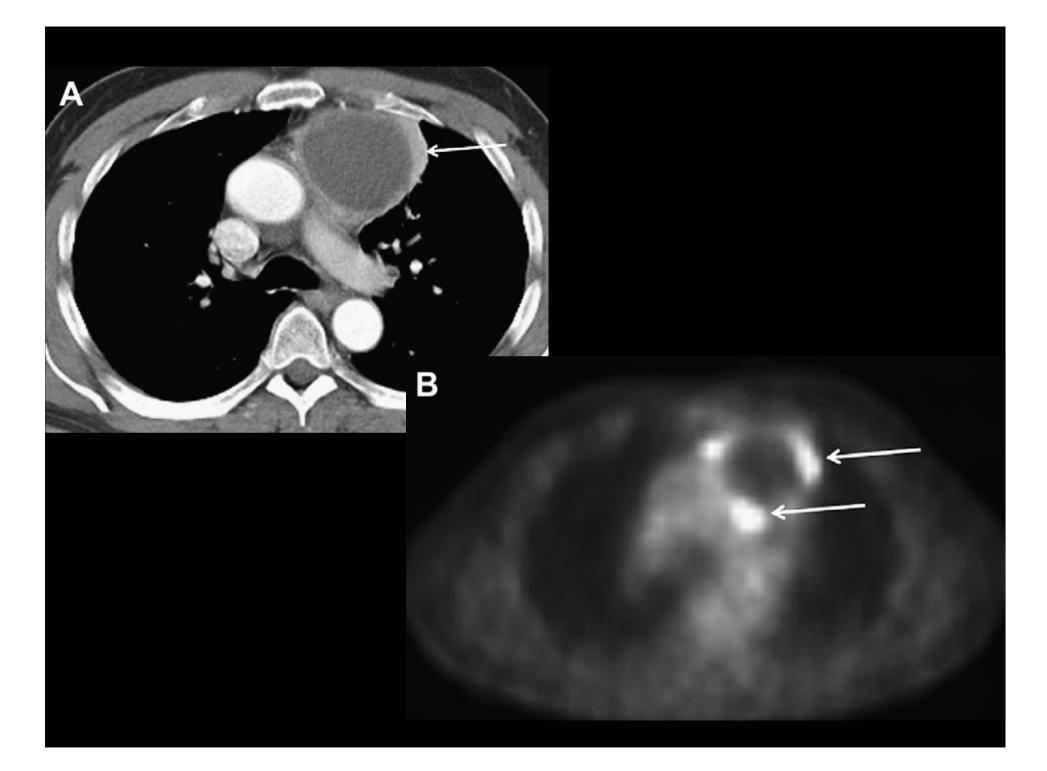


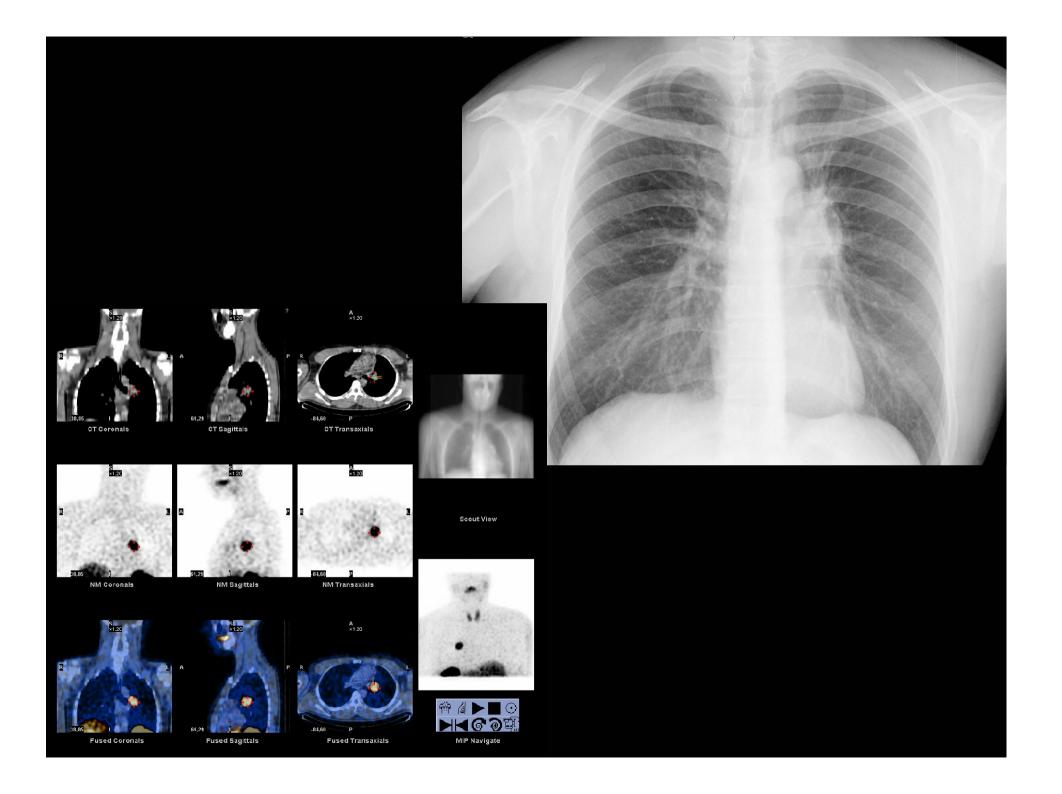
- Qd lesões de pequenas dimensões:
  - Cintigrafia receptores somatostatina desempenha papel importante

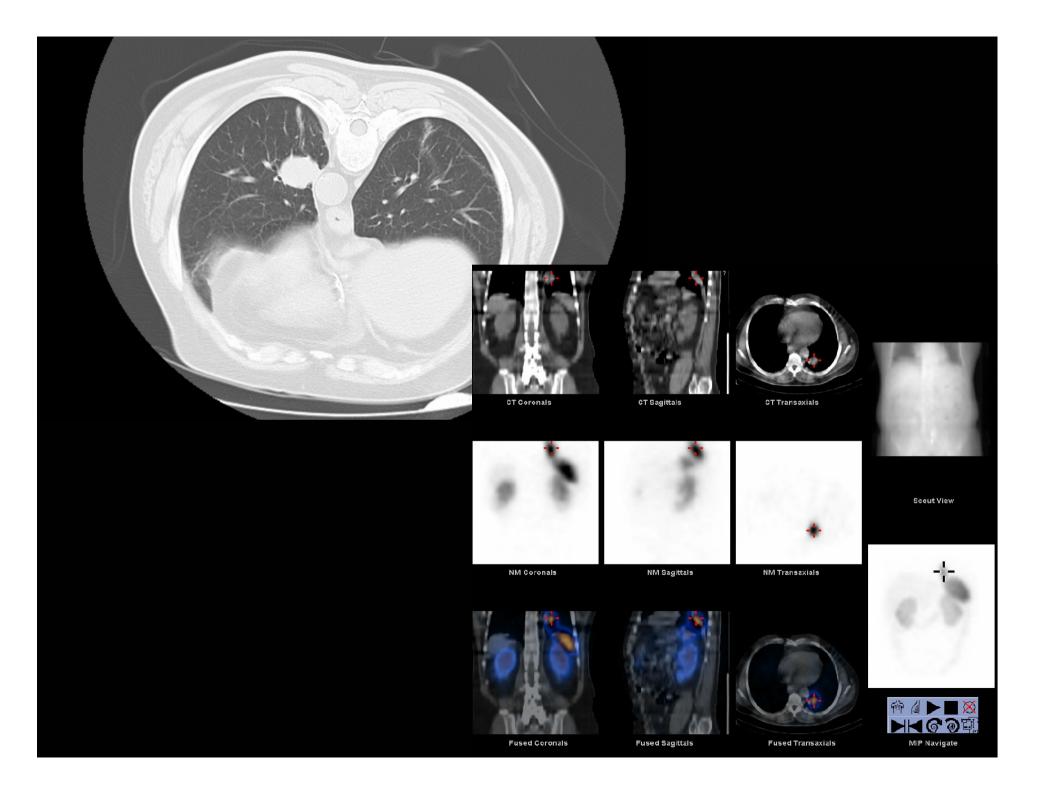
- Tumores Carcinóides
- Modalidades Imagiológicas
- 80-100% tumores carcinóides apresentam receptores da somatostatina
- Cintigrafia receptores somatostatina (ligação aos subtipos 2 e 5), sensibilidade global de 80-90% em doentes com carcinóides
- Procedimento inicial de escolha para localização e estadiamento dos tumores carcinóides (?!):
  - Elevada sensibilidade
  - Capacidade de estudar o corpo inteiro

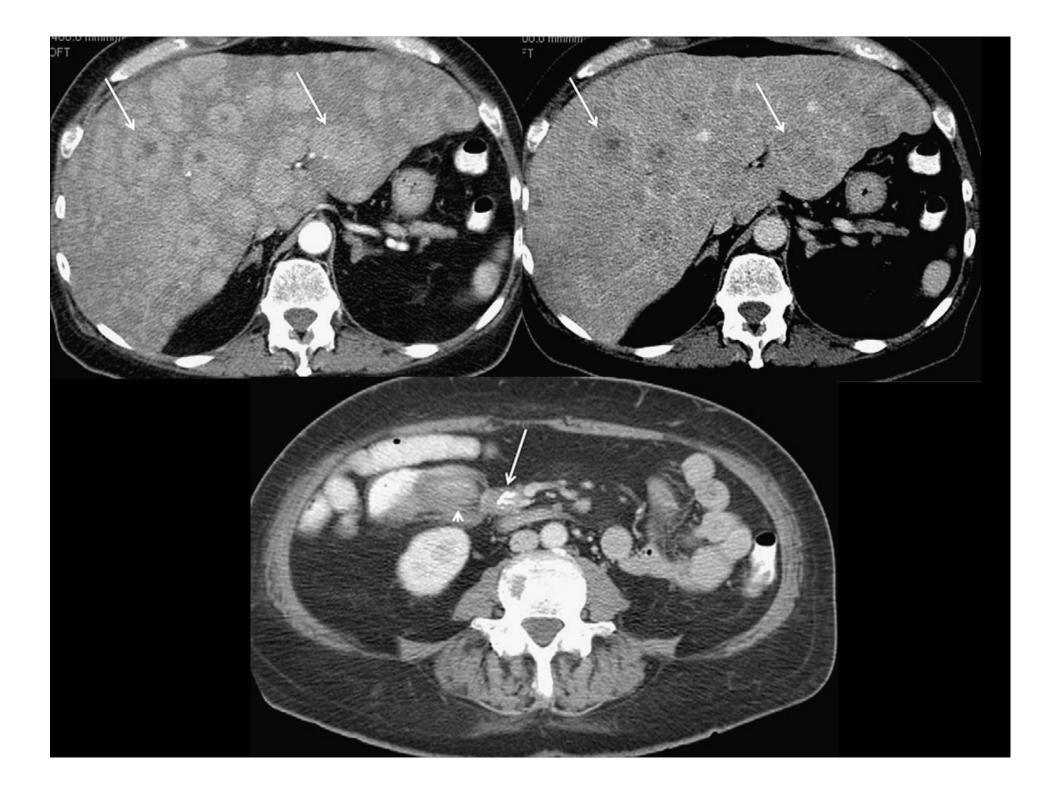


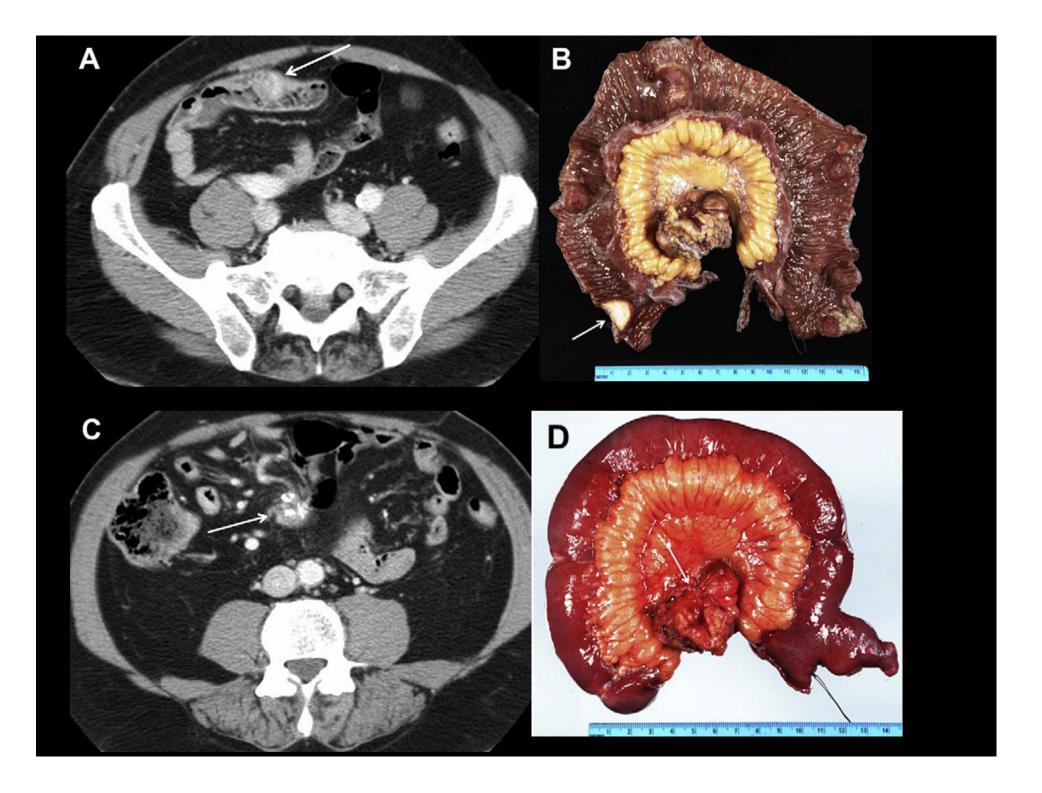


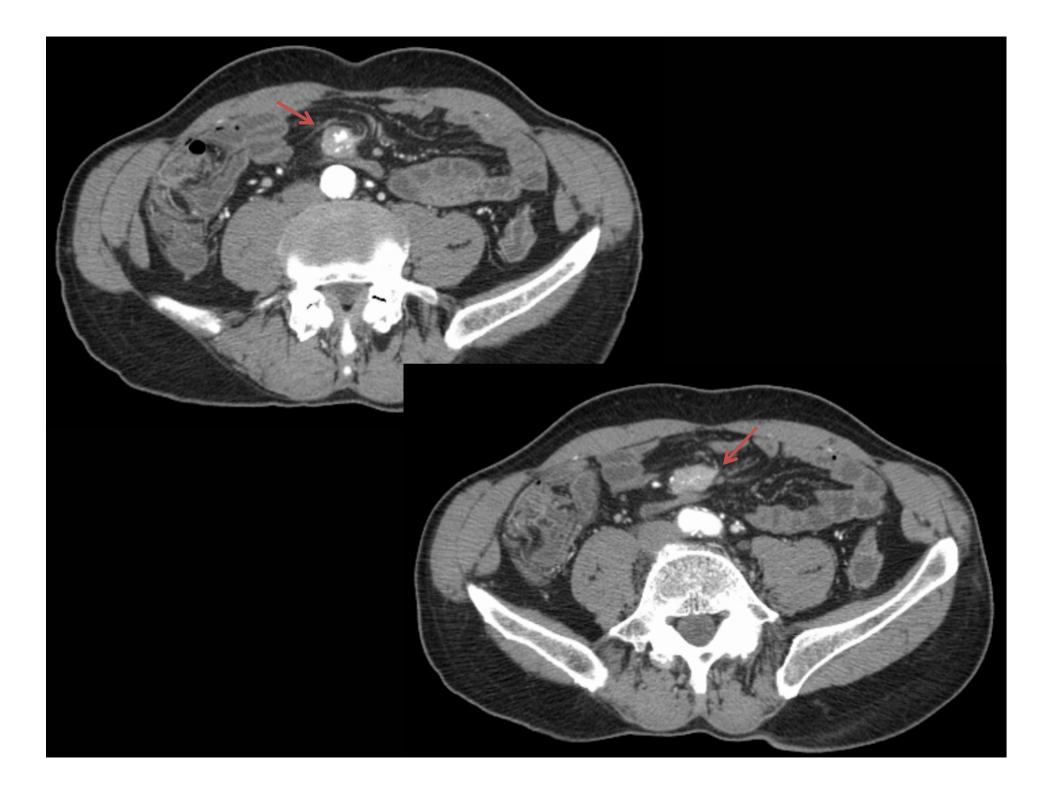


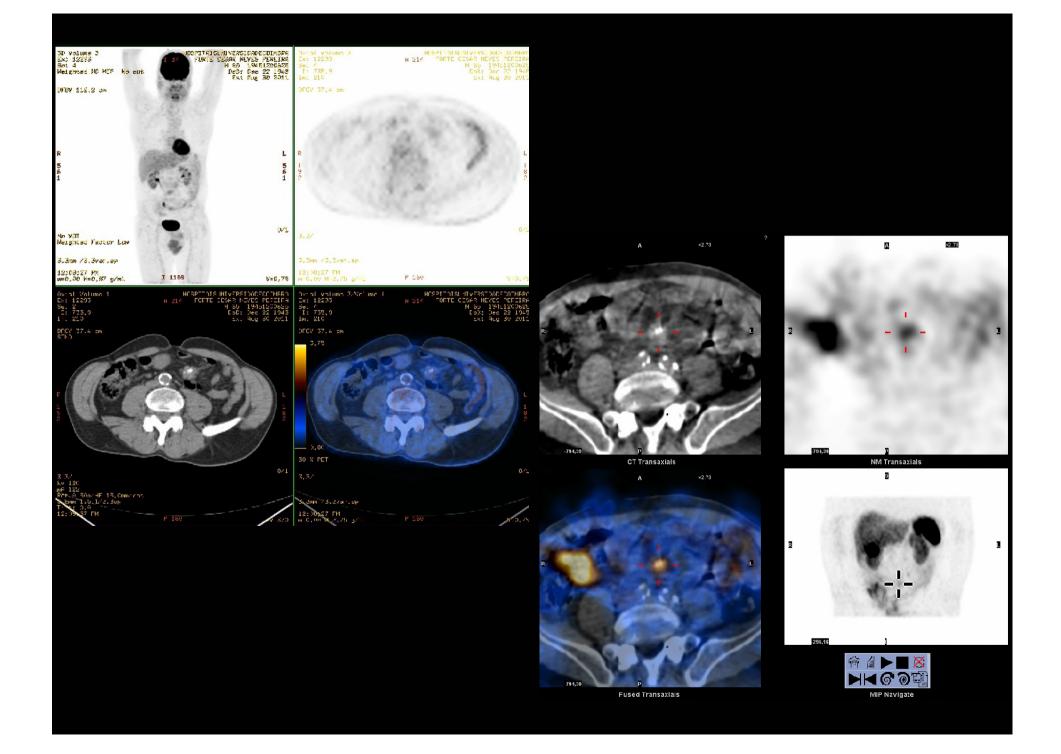


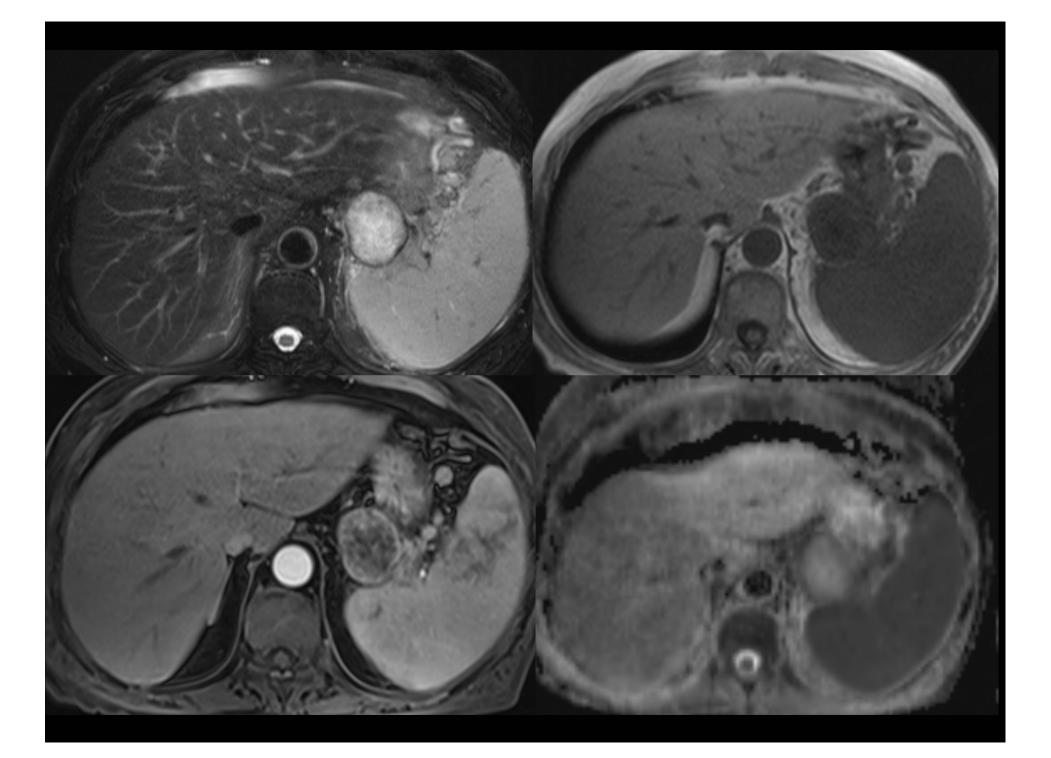


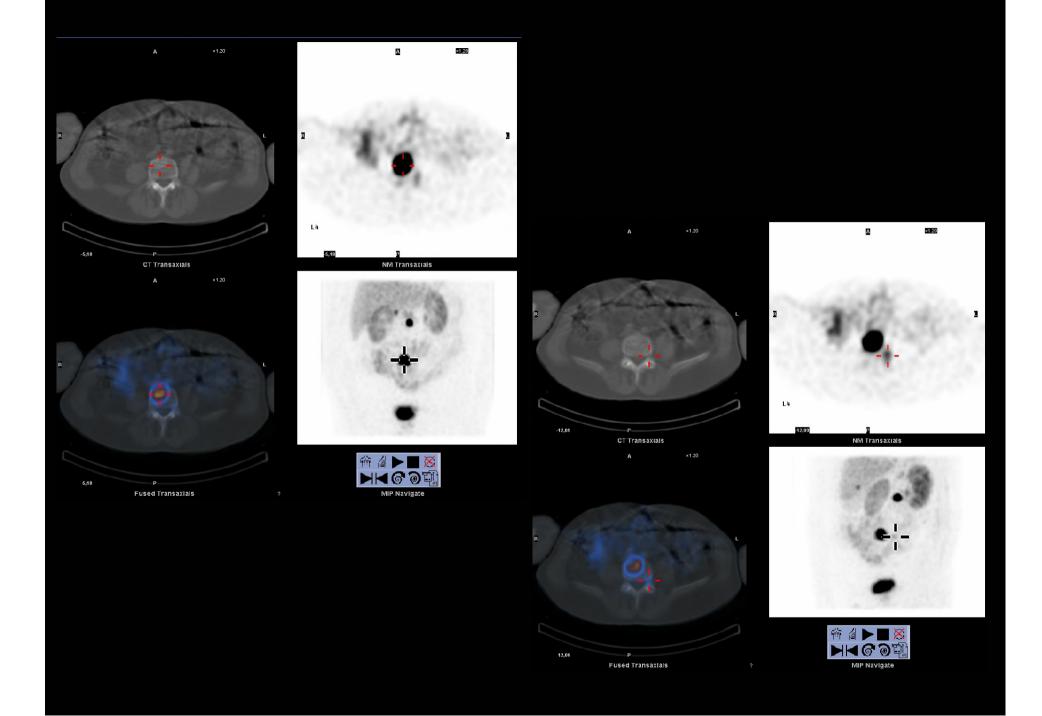


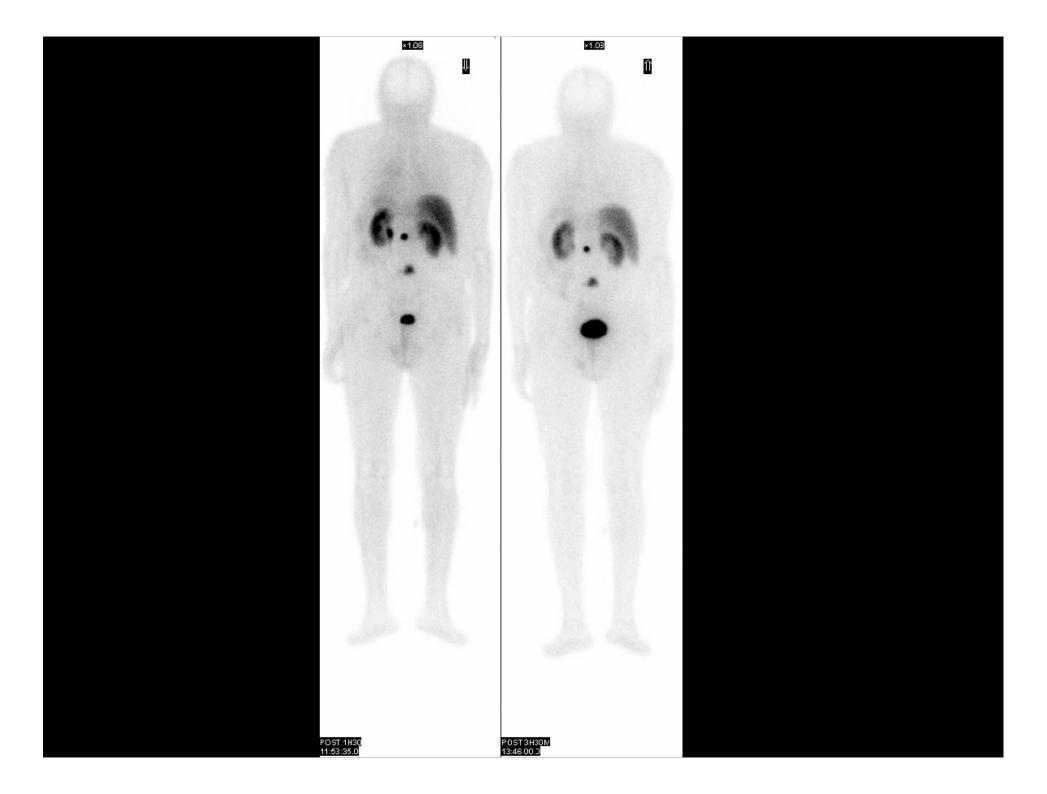












#### Insulinomas

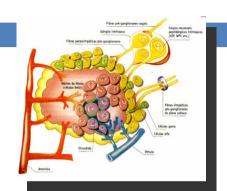
- □ Tipo + comum
- Tríade clínica:



- Glicémia <45 mg/dL qd sintomáticos</p>
- Melhoria após glicose oral ou ev

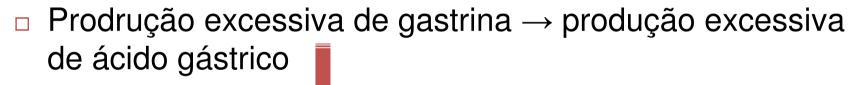
### Sintomas neuroglicopénicos são comuns:

- Tonturas, amnésia, estados confusionais, alt. personalidade, convulsões
- ~8% associados ao S. NEM tipo 1
- >ia benignos, de pequenas dimensões (>90% têm ≤2 cm)
- 🗖 >ia no pâncreas (= distribuição pela glândula): 10% são

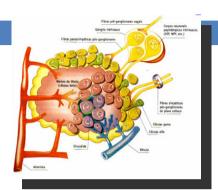


#### Gastrinomas

- □ 2º tipo + comum
- Origem: ilhéus de Langerhans



- Doença ulcerosa péptica com sinais e sintomas associados
  - S. Zollinger Ellison
- "Triângulo dos gastrinomas"
- ~35% associados ao S. NEM tipo 1
- ~50-60% gastrinomas são malignos (i.e., metastização à



#### Gastrinomas

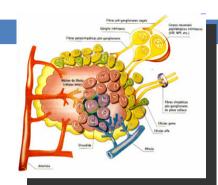
- Sinais e sintomas idênticos à doença ulcerosa péptica e suas sequelas:
  - dor abdominal
  - hemorragia GI
  - perforação gástrica
  - diarreia, comum (má absorção de gordura secundária à inactivação da lipase pancreática pelo excessivo ácido gástrico)

### Diagnóstico:

- elevados níveis de gastrina sérica em jejum
- cintigrafia receptores somatostatina para localização do tumor (Sensibilidade ~75-93%)

### Glucagonomas

- Glucagon:
  - hormona produzida pelas células dos ilhéus de Langerhans
  - □ neutraliza o efeito da insulina no metabolismo da glicose → intolerância à glicose
- Quase exclusivamente no corpo e cauda do pâncreas
- Metástases ganglionares e hepáticas em ~50% casos



### Glucagonomas

- Síndrome clínico, "four Ds":
  - diabetes
  - dermatitis
  - deep venous thrombosis
  - depression



- Quase todos apresentam rash cutâneo: eritema (MIs),
   pruriginoso e migratório eritema migratório necrolítico
  - causa é desconhecida
  - regride com correcção dos níveis séricos de glucagon

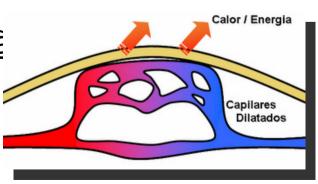
### Glucagonomas

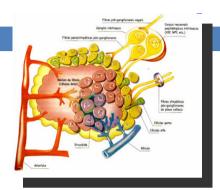
- Diagnóstico:
  - elevados níveis séricos de glucagon
  - presença de <u>massa pancreática</u>
- Cintigrafia receptores somatostatina:
  - teoricamente sensível, pois expressam receptores do subtipo 2
  - contudo estudos insuficientes para comprovar a S e E desta modalidade

#### VIPomas

- UP:
  - neuropeptídeo do sistema nervoso central e periférico
  - armazenado nos neurónios periféricos localizados na proximidade dos vasos sanguíneos dos órgãos esplânchicos, envolvendo os intestinos delgado e grosso e o pâncreas exócrino

Principal acção do VIP: vasodilataçã





#### VIPomas

- □ ↑↑ VIP → diarreia aquosa e severa, mesmo durante o jejum → hipocaliémia
- □ Síndrome WDHA:
  - watery diarrhea
  - hipokaliemia
  - achlorhydria (inibição directa do ácido gástrico pelo VIP)
- "Flushing" pode ocorrer (vasodilatação periférica), mimetizando o síndrome carcinóide

#### VIPomas

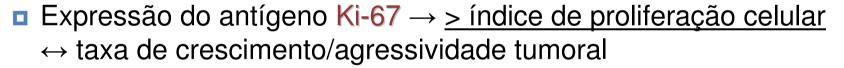
- □ ~90% surgem no pâncreas
- 60% metastização
- Diagnóstico:
  - elevados níveis séricos de VIP
  - diarreia aquosa
  - presença de <u>tumor pancreático</u>
  - cintigrafia receptores somatostatina (Sensibilidade de 88%)

#### TNE Pouco Diferenciados

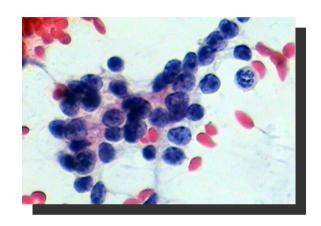
- "TNE pequenas células"
  - elevado índice de proliferação
  - invasão vascular
- □ Podem surgir ao longo do tracto GI, +++ pâncreas
- Geralmente, não provocam qq síndrome clínico Não Funcionantes
- Sinais/sintomas:
  - efeito de massa da lesão 1<sup>iva</sup>
  - decorrentes da metastização

### □ TNE Pouco Diferenciados

- Agressivos, mau Px:
  - elevada actividade metabólica
  - elevado índice proliferativo
  - baixa diferenciação celular



- Diagnóstico histológico, com coloração imunohistoquímica:
  - reactividade positiva para a cromogranina-A e enolase neuroespecífica
  - reactividade negativa para a insulina, glucagon e somatostatina



#### TNE Pouco Diferenciados

Ausência de receptores da somatostatina

é

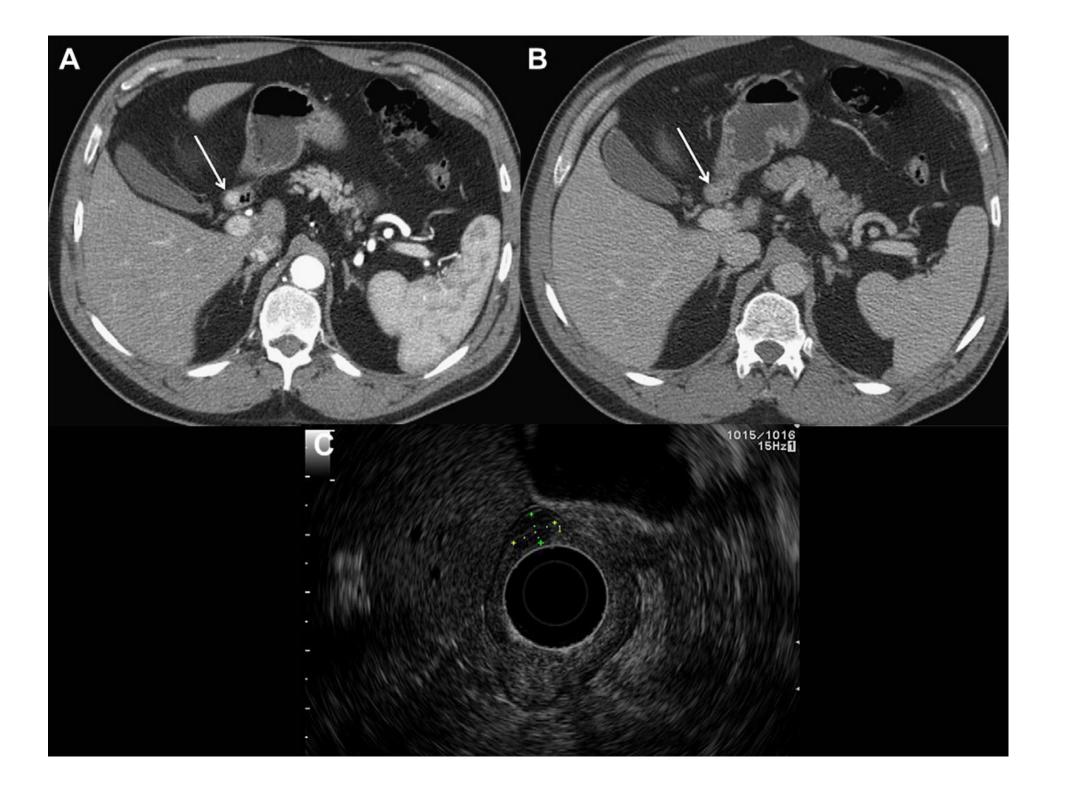
Cintigrafia com In111-Pentarreótido não sensível na sua detecção!!!

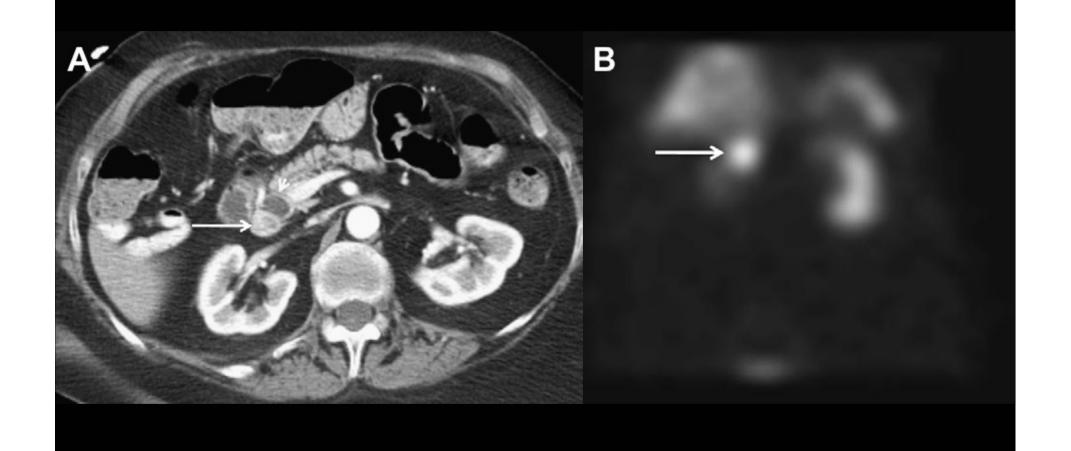
□ Elevado índice proliferativo → marcada utilização de glicose

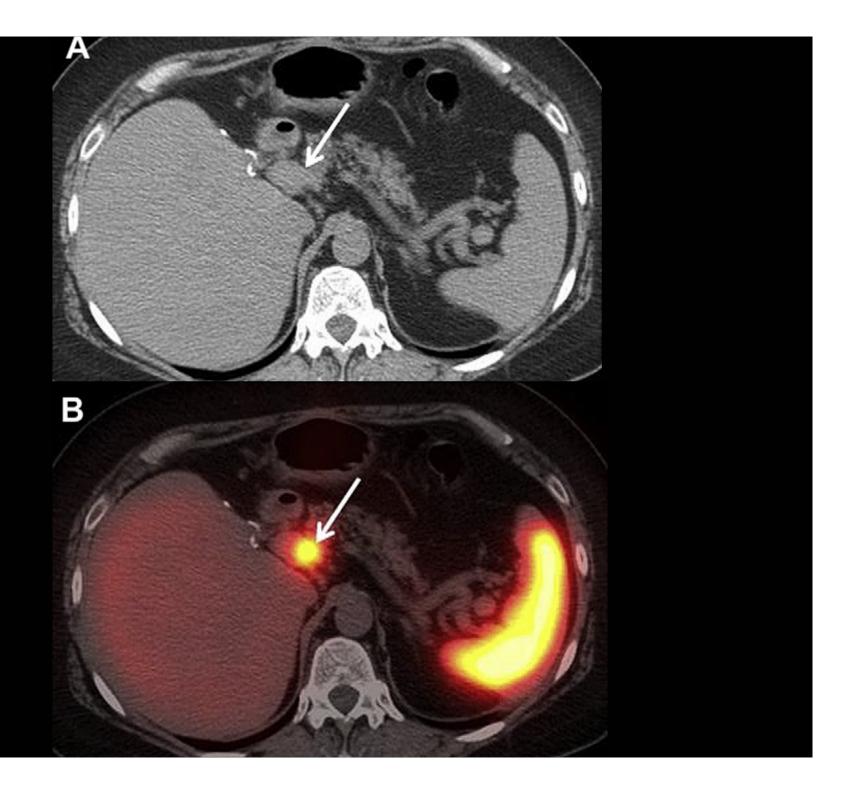
FDG-PET, método com elevada

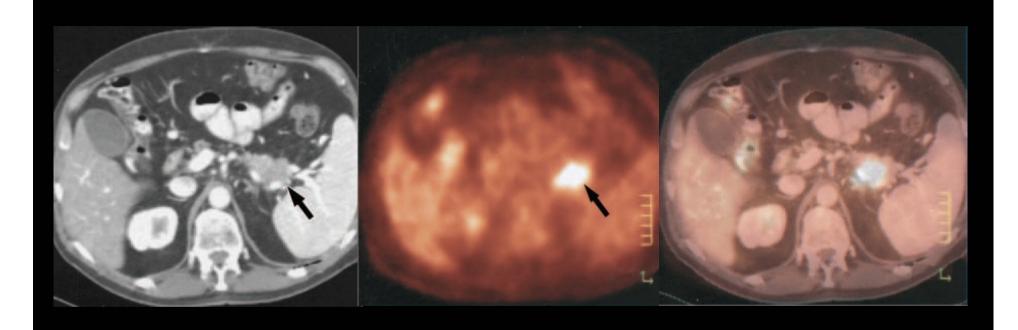
acuidade:

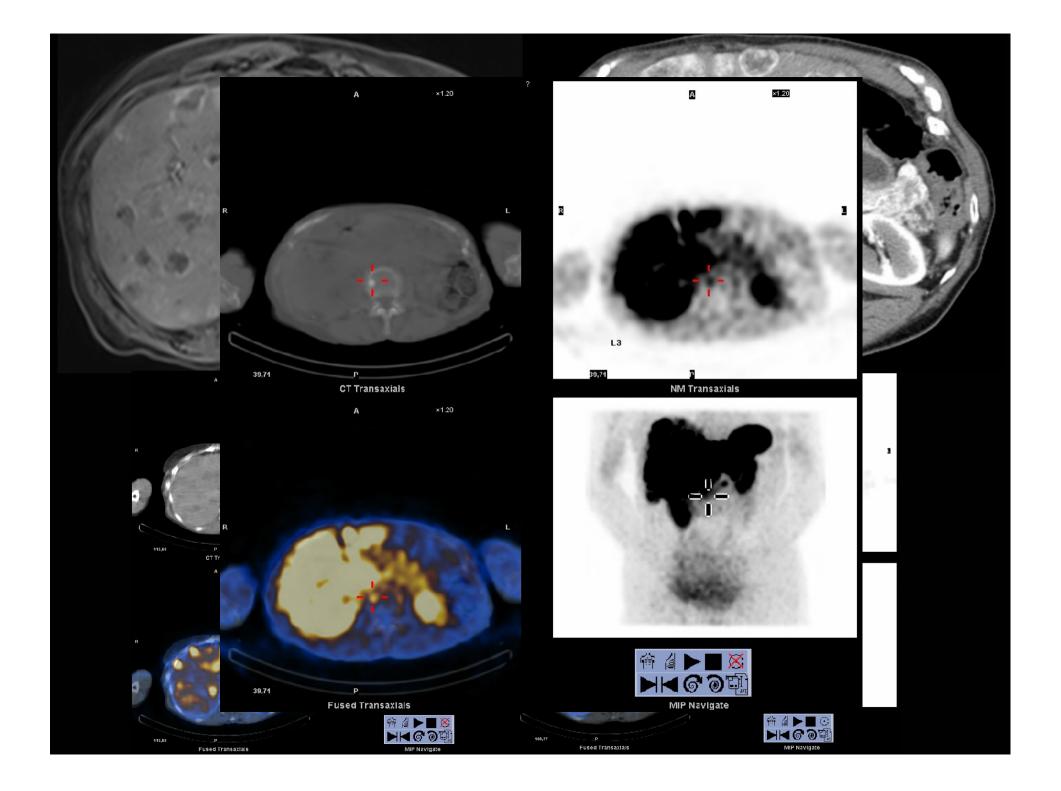
- localização de metástases
- avaliação do Px (Qt > captação, pior

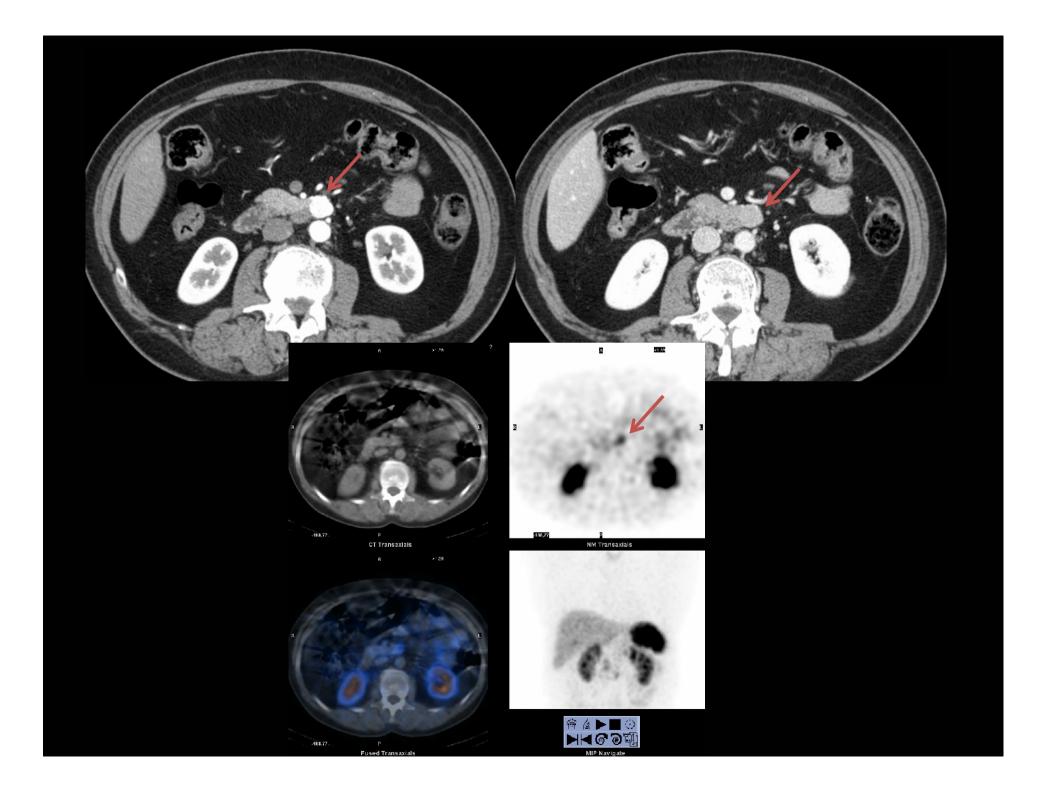


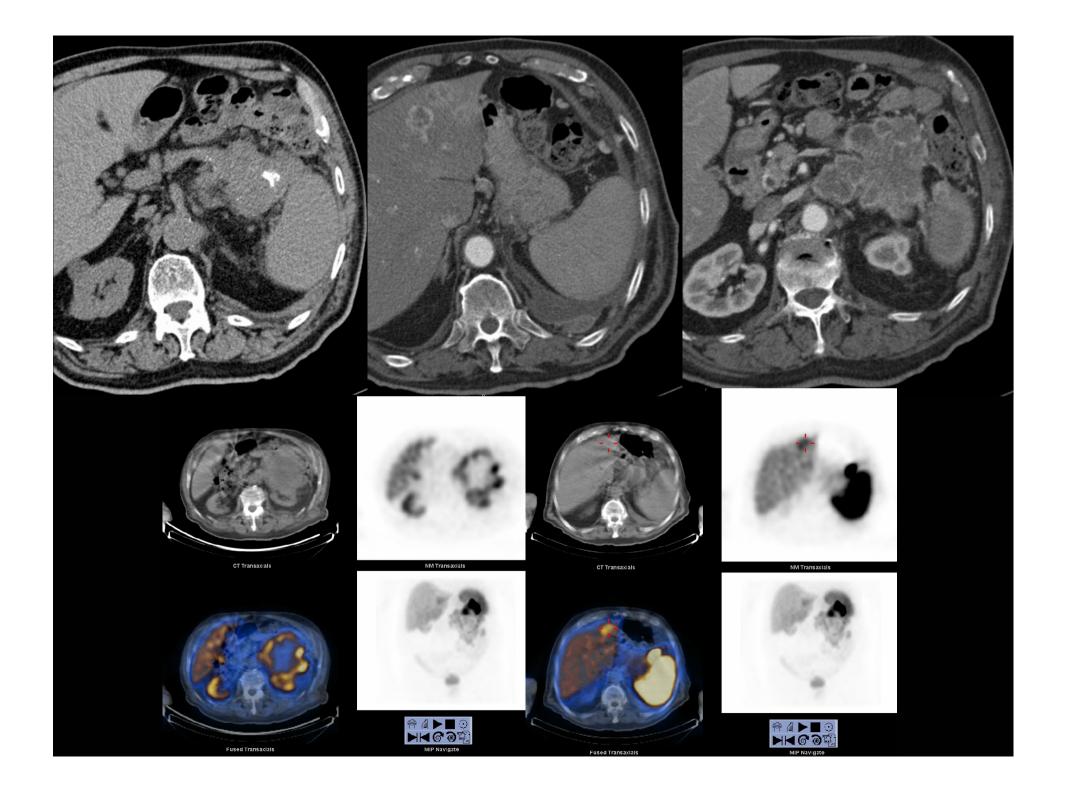












### Conclusão

- TNE constituem um desafio diagnóstico, o qual é na maioria dos casos invariavelmente retardado...
- Podem ser de difícil localização através dos métodos imagiológicos anatómicos convencionais
- Actualmente, nenhuma modalidade imagiológica é considerada de escolha para avaliação destes tumores

### Conclusão

- Apesar da imagiologia funcional não fornecer detalhe anatómico lesional, apresenta vantagens:
  - Reflecte a actividade tumoral
  - Avalia recorrência, resposta à terapêutica e, em certos casos,
     Px
- Capacidade de visualização do corpo inteiro torna-a um excelente método de vigilância exclusiva do TNE

Interacção multidisciplinar clínica, imagiológica (anatómica/funcional) e anatomo-patológica é fundamental!