

## Tomografia de Emissão de Positrões no diagnóstico do tumor oculto

### *Positron Emission Tomography in the diagnosis of an unknown primary tumour*

Sandra Simões<sup>\*</sup>, Teresa Vaio<sup>\*\*</sup>, Arsénio Santos<sup>\*\*\*</sup>, Rui Santos<sup>§</sup>, Paula Lapa<sup>§§</sup>, Pedroso de Lima<sup>§§§</sup>, Ana Antunes<sup>†</sup>, Armando Porto<sup>††</sup>

#### Resumo

Em Medicina Interna, somos muitas vezes confrontados com o diagnóstico de doença maligna avançada, em doentes que desconheciam sofrer de patologia tumoral. A localização do tumor primitivo é fundamental, pois dela depende o correcto tratamento do doente. Alguns casos, e apesar de uma investigação exaustiva, permanecem sem diagnóstico, mesmo quando já ocorreu metastização.

A Tomografia de Emissão de Positrões (PET) utilizando 18Fluoro-D-Glicose (18FDG) é um exame não invasivo, de corpo inteiro e multi-órgão, utilizado com bons resultados para diagnóstico e estadiamento de inúmeros tumores e, também, do tumor oculto.

Apresentam-se dois casos clínicos de doentes do sexo feminino com diagnóstico de neoplasia maligna avançada, em que a 18FDG-PET foi fundamental para o diagnóstico.

Palavras chave: Tumor oculto, tomografia de emissão de positrões, diagnóstico.

#### Abstract

*In Internal Medicine we are frequently confronted with the diagnosis of advanced malignant disease, in patients without previous tumour diagnosis. The localization of the primary tumour is fundamental for the patient treatment. In some cases, although exhaustive investigation is carried out, the primary site remains obscure, even in the presence of metastasis.*

*The Positron Emission Tomography (PET), using 18Fluoro-D-Glucose (18FDG) is a whole body, multi-organ, non invasive exam, used to diagnose and stage a large number of malignancies, including the occult tumour.*

*We present two female patients with advanced malignant disease, in whom the 18FDG-PET was essential for the diagnosis.*

*Key words: Unknown primary tumour, positron emission tomography, diagnosis.*

#### Introdução

O tumor oculto é uma entidade clínica que representa cerca de 2 a 5% de todos os novos casos de neoplasia. Embora não exista nenhuma definição universalmente aceite, o seu diagnóstico implica evidência de malignidade por biopsia de metástase, sem que se identifique o local de origem do tumor, após história clínica minuciosa, exame físico detalhado e exames laboratoriais e radiológicos sistematizados. Trata-se de uma doença que tem um prognóstico muito reservado, mas existem alguns subgrupos de doentes que, com o tratamento adequado, têm períodos longos de remissão.<sup>1,2,3,4</sup>

Coloca diversas dificuldades diagnósticas e terapêuticas, daí a importância de se utilizarem novas técnicas que permitam identificar, de uma forma célere e não invasiva, a sua localização primitiva.<sup>5,6</sup>

A PET é um exame de Medicina Nuclear que utiliza um análogo radioactivo da glicose (<sup>18</sup>Fluoro-D-

<sup>\*</sup>Interna de Medicina Interna, Serviço de Medicina III

<sup>\*\*</sup>Assistente Eventual de Medicina Interna, Serviço de Medicina III

<sup>\*\*\*</sup>Assistente Graduado de Medicina Interna, Serviço Medicina III

<sup>§</sup>Chefe de Serviço de Medicina Interna, Serviço de Medicina III e Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>§§</sup>Assistente Hospitalar de Medicina Nuclear, Serviço de Medicina Nuclear

<sup>§§§</sup>Chefe de Serviço de Medicina Nuclear – HUC e Professor Auxiliar Convocado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>†</sup>Directora do Serviço de Medicina Nuclear

<sup>††</sup>Director do Serviço de Medicina III e Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviços de Medicina III e de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 19.07.06

Aceite para publicação a 19.07.07

Glicose) que, ao ser administrado por via endovenosa no doente, se vai fixar preferencialmente em células tumorais malignas, uma vez que estas têm o metabolismo da glicose aumentado. Dentro da célula tumoral a  $^{18}\text{F}$ FDG emite um positrão que, ao combinar-se com um electrão, produz emissão de dois fotões gama em direcções opostas. Estes são detectados por uma câmara de positrões, surgindo a lesão tumoral como uma “área quente”, à semelhança de outros exames de Medicina Nuclear. Estudos indicam que este exame detecta a localização primária do tumor oculto em 20 a 60% dos doentes, em que as outras investigações falharam.<sup>1,7,8,9,10</sup>

### Caso clínico 1

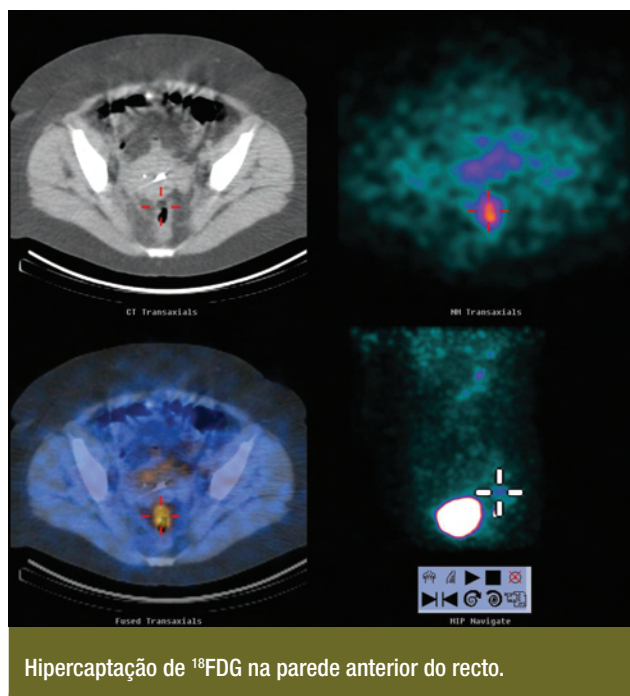
Mulher de 42 anos de idade, raça branca, casada, auxiliar de acção educativa. Admitida a 07/01/2005 para investigação da localização primária de adenocarcinoma com metastização cerebral.

Dois meses antes tinha sofrido convulsão tónico-clónica generalizada e, desde aí, apresentava cefaleias no hemicrânio esquerdo, fortes, constantes, que foram aumentando de intensidade. Ficou disártrica e queixava-se, ainda, de náuseas, vômitos, anorexia e perda de peso (10 Kg). Foi realizada TC-CE, que demonstrou a presença de 2 formações anelares, na região temporo-occipito-parietal esquerda, observando-se também extensa área de edema vasogénico.

Efectuou RMN-CE, para melhor caracterização das lesões, e foi submetida a craniotomia parietal esquerda, com remoção das duas lesões cerebrais. A análise anatomo-patológica da peça operatória, concluiu tratar-se de metástases cerebrais de adenocarcinoma, tendo iniciado o estudo para determinação da localização primária do tumor.

Tinha antecedentes pessoais de asma brônquica, hipertensão arterial, litíase renal e bócio multinodular. Não tinha hábitos alcoólicos, tabágicos ou toxicodependências.

À observação apresentava bom estado geral, eritema marcado da face, tronco e face anterior das coxas. Estava apirética, eupneica, o índice de massa corporal era de 31 Kg/m<sup>2</sup>, TA: 150/90 mmHg. A auscultação cárdio-pulmonar, a palpação tiroideia, das cadeias ganglionares, mamária e abdominal não apresentavam alterações. Não apresentava quaisquer lesões das fossas nasais, endolaringe ou hipofaringe, à rinofibrosopia. O toque rectal era indolor, não se palpando massas endoluminais e o dedo da luva



Hipercaptação de  $^{18}\text{F}$ FDG na parede anterior do recto.

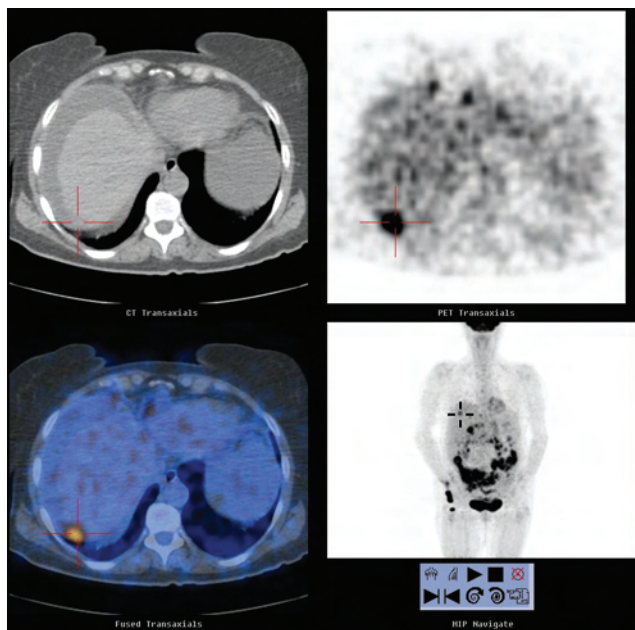
FIG. 1

não apresentava sangue. Os membros inferiores não apresentavam edemas.

Analicamente salientava-se: Anemia normocrômica normocítica (hemoglobina - 11,1 g/dl), leucócitos - 7000/ $\mu\text{l}$  (neutrófilos- 43,4% e linfócitos- 46,6%), plaquetas - 250.000/ $\mu\text{l}$ . Tempos de coagulação, ionograma sérico, provas de função hepática e renal, PCR, CPK e LDH estavam dentro dos valores normais. Apresentava dislipidemia mista (colesterol total- 235 mg/dl e triglicédeos- 250 mg/dl). A análise sumária da urina não apresentava alterações. Proteinograma electroforético e imuno-electroforese das proteínas séricas estavam normais. A VS era de 32 mm/h e os marcadores tumorais (CEA, AFP, CA 19.9, CA 15.3, CA 125, CYFRA 21.1 e NSE) foram normais.

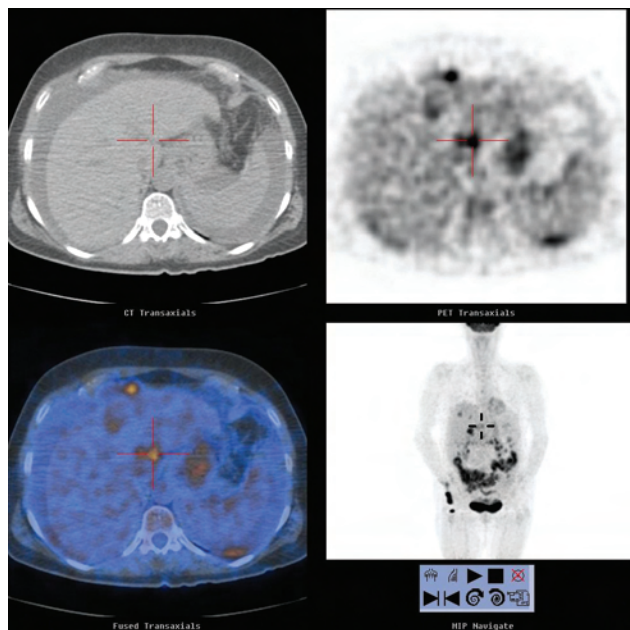
A TC tóraco-abdominal não revelou quaisquer lesões e a mamografia e ecografia mamária bilaterais, apenas evidenciavam quisto simples com 9,1 mm na união dos quadrantes superiores da mama direita.

A realização de  $^{18}\text{F}$ FDG-PET, ao 4º dia de internamento, permitiu localizar uma área de hipercaptação anómala no recto, envolvendo predominantemente a parede anterior da ampola rectal (Fig. 1). O estudo do cólon e recto, por colonoscopia, permitiu observar neoplasia úlcero-vegetante, dura e friável, com início a 10 cm da margem anal, estendendo-se até aos 15



Hipercaptação peritoneal difusa e junto à cápsula do fígado.

FIG. 2



Área de hipercaptação junto ao hilo hepático.

FIG. 3

cm. A análise histológica das biopsias aí efectuadas identificou adenocarcinoma invasivo.

O diagnóstico final foi de adenocarcinoma do recto com metástases cerebrais.

A doente foi submetida a ressecção anterior do recto, tendo ainda efectuado radioterapia holocraneana e 4 ciclos de quimioterapia, segundo protocolo de FOLFIRI (cisplatina; 5-fluouracilo e folinato de cálcio). Veio a falecer 10 meses após o início dos sintomas.

### Caso clínico 2

Mulher de 66 anos de idade, raça branca, casada, trabalhadora agrícola reformada. Foi admitida a 24/01/05 por ascite volumosa.

Queixava-se de astenia e anorexia, desde há 7 meses. Referia, desde há 2 meses, aumento do volume abdominal, acompanhado de dor localizada aos quadrantes inferiores do abdómen, obstipação e emagrecimento de 8 Kg.

Realizou TC abdómino-pélvica em 19/01/05, que revelou volumosa ascite livre, que se estendia desde as cúpulas diafragmáticas até à sínfise púbica, não se evidenciando outras lesões.

Tinha antecedentes pessoais de febre escarodular, HTA, hipercolesterolemia e diabetes mellitus

tipo 2. Sem história de hábitos alcoólicos, tabágicos ou toxicodependências. O pai, faleceu aos 64 anos após doença arrastada, a mãe faleceu aos 84 anos, de doença súbita, e os seus 4 irmãos sofriam de diabetes mellitus tipo 2.

Ao exame objectivo apresentava bom estado geral, estava corada e hidratada, apirética e eupneica. TA-147/83 mmHg, índice de massa corporal de 28,6 Kg/m<sup>2</sup>. A auscultação cárdio-pulmonar era normal, não apresentava adenopatias, a tiróide não era palpável e o exame mamário não revelou alterações. O abdómen apresentava-se globoso mas não distendido, doloroso à palpação profunda dos quadrantes inferiores, sem defesa, com maciez à percussão dos flancos e timpanismo central. A onda ascítica era positiva. O toque rectal foi indolor, não se tendo palpado massas endoluminais e o dedo de luva não apresentava sangue. Os membros inferiores não apresentavam edemas. A observação ginecológica detectou pólipo mucoso no colo do útero, sem outras alterações.

Analicamente: Anemia microcítica (hemoglobina - 10,3 g/dl e VGM - 81,0 fl), leucócitos - 7700/μl (neutrófilos - 76,3% e linfócitos - 15,1%), trombocitose de 530.000/μl. Apresentava valores baixos de ferro sérico (9 μg/dl) e de saturação da transferrina (5,70%), com ferritina aumentada (495). A vitamina

B12 e o ácido fólico estavam normais. Os tempos de coagulação, ionograma sérico, as provas de função renal, hepática e a ficha lipídica eram normais. A glicemia em jejum era de 113 mg/dl, a VS de 76 mm/h, a PCR de 8,1 mg/dl e a imunoelectroforese sérica não apresentava alterações. A pesquisa de sangue oculto nas fezes foi positiva. Dos marcadores tumorais, CA 125 e Cyfra 21.1 estavam aumentados (727 e 4,1 U/ml, respectivamente) e CEA, AFP, CA 19.9, CA 15.3 normais.

A paracentese abdominal drenou líquido amarelo, turvo, com proteínas totais de 5,4 g/dl e baixo gradiente de albumina soro-ascite (0,6). A contagem total de células foi 2.900/mm<sup>3</sup> com 28% de neutrófilos, 39% de linfócitos e 33% de outras células. O exame cultural foi positivo para *Streptococcus sanguis* e a análise citológica revelou a existência de células de carcinoma mucoprodutor.

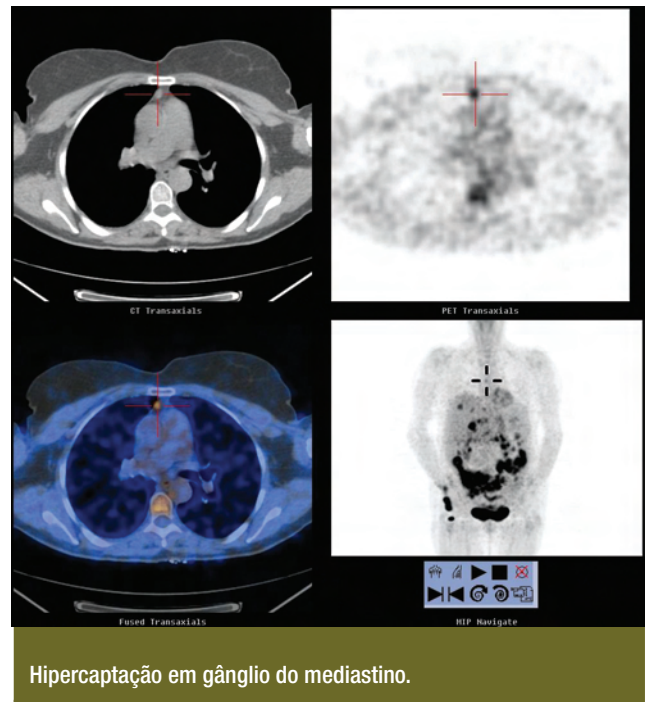
Iniciou-se a investigação da localização primária do tumor, realizando endoscopia digestiva alta, colonoscopia total e ecografia endovaginal, que não apresentavam alterações. Foi então realizada <sup>18</sup>FDG-PET ao 9º dia de internamento, que demonstrou áreas de hipercaptação, junto à cápsula do fígado sugestivas de envolvimento neoplásico peritoneal, existindo outra área de hipercaptação no segmento I do fígado, junto ao hilo, suspeita de corresponder a lesão secundária (Fig. 2 e 3). Existia ainda área de hipercaptação no mediastino anterior relacionada com envolvimento ganglionar secundário (Fig. 4).

A doente foi submetida a laparotomia exploradora, no decorrer da qual foi efectuada histerectomia total, anexectomia bilateral, peritonectomia total, apendicectomia, omentectomia bilateral, esplenectomia, colecistectomia e, ainda, ressecção de porção de diafragma à direita. Esta cirurgia tão alargada deveu-se à grande extensão do tumor que invadia diversas estruturas abdominais.

O exame histopatológico identificou um carcinoma seroso, moderadamente diferenciado, primitivo do peritoneu, que invadia ovário e tecido peri-tubar à direita, miométrio, apêndice cecal, hilo esplênico, fígado, parede abdominal, com metastização em nódulo para-cava.

O diagnóstico final foi de carcinoma peritoneal primitivo, com invasão de múltimos órgãos abdominais e pélvicos, da parede abdominal e metastização em nódulo para-cava.

Efectuou posteriormente 8 ciclos de quimio-



Hipercaptação em gânglio do mediastino.

FIG. 4

rapia, com paclitaxel e carboplatina. Passados 18 meses após o diagnóstico da doença, mantém-se em seguimento em consulta.

### Discussão

Na maioria dos doentes (cerca de 80%), as metástases cerebrais surgem após o diagnóstico de neoplasia maligna, mas nos restantes casos estas são diagnosticadas antes do tumor primitivo. Neste último grupo de doentes, a maioria terá um tumor pulmonar e, menos frequentemente, melanoma maligno ou tumor colorrectal. Em cerca de 25 a 30% dos casos a sua origem vai manter-se desconhecida.<sup>11</sup>

Na carcinomatose peritoneal há disseminação e implantação tumoral por toda a cavidade peritoneal. Esta situação ocorre em tumores avançados e dá-se por invasão directa a partir de um órgão abdominal ou por disseminação hematogena de um tumor noutra localização. Em muitos casos, associa-se à presença de ascite, que, sendo volumosa, pode ser a primeira manifestação de doença, estando associada a um prognóstico muito reservado. Apesar disso, em cerca de 20% dos doentes com ascite neoplásica, não se conhece o tumor primitivo. Nos pacientes do sexo feminino, a principal causa são as neoplasias ginecológicas (75%) e, depois, as gastrintestinais

(10%). Mais raramente, a origem da malignidade do peritoneu deve-se a carcinoma peritoneal primitivo, cuja citologia é indistinguível do carcinoma do ovário, mas que, ao contrário deste, tem uma invasão mínima do tecido ovárico.<sup>12-15</sup>

A <sup>18</sup>FDG-PET está indicada na fase inicial da investigação do tumor oculto, por ser um estudo de corpo inteiro, multi-órgão, não invasivo, que apresenta uma alta sensibilidade para diversas doenças malignas. Em doentes com metástases cerebrais de tumores ocultos, a <sup>18</sup>FDG-PET permite poupar tempo na identificação do tumor primitivo, bem como, no mesmo exame e com a mesma dose de radiação, estadiar a doença. Numa meta-análise que avaliou os diagnósticos de tumor primitivo em 298 doentes com tumor oculto, incluídos em quinze estudos, a <sup>18</sup>FDG-PET mostrou uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 71%, na detecção do tumor primitivo. Estes resultados permitem afirmar que, atendendo à sua alta sensibilidade, a <sup>18</sup>FDG-PET tem um elevado valor preditivo negativo, o que lhe confere um papel importante no estudo desta entidade.<sup>11,16-20</sup>

Nos casos aqui descritos, a <sup>18</sup>FDG-PET foi utilizada com o objectivo de localizar o tumor primitivo de forma célere, uma vez que em ambas as situações existia já doença avançada e os exames convencionais não permitiram fazer o diagnóstico. A <sup>18</sup>FDG-PET foi de crucial importância, permitindo identificar, com brevidade e rigor, a sede e a extensão do tumor primitivo, permitindo avançar rapidamente para o tratamento, com o intuito de melhorar o prognóstico da doença.

Com este artigo pretendemos dar a conhecer a importância da <sup>18</sup>FDG-PET no diagnóstico e estadiamento do tumor oculto, com base na pesquisa efectuada em diversas fontes bibliográficas. Podemos afirmar que em situações em que a história clínica, o exame físico, as análises sanguíneas (hemograma, bioquímica, marcadores tumorais), a histologia da biópsia (com imunoistoquímica), a radiografia torácica, a mamografia (mulher) e a TC toraco-abdomino-pélvica, não permitam identificar a localização primária do tumor, se deve avançar para a realização da <sup>18</sup>FDG-PET, que, num grande número de doentes, será conclusiva, permitindo avançar com o tratamento do doente.

A realização da <sup>18</sup>FDG-PET deve ser recomendada no início do estudo de diversos tumores, tanto para diagnóstico, como para estadiamento ou como método que permita dirigir biópsias. ■

## Bibliografia

1. Mintzer MD, Warhol M, Martin AM, Greene G. Cancer of unknown primary: catching aproches. A multidisciplinary case presentation from the Joan Karnell Cancer Center of Pennsylvania Hospital. *The Oncologist* 2004; 9:330-338.
2. van de Wouw AJ, Jansen RLH, Spell EJM, et al. The unknown biology of the unknown primary tumor: a literature review. *Ann Onc* 2003; 14:191-196.
3. Hillen HFP. Unknown primary tumors. *Postgrad Med J* 2000; 76:690-693.
4. Stone RM. Metastatic cancer of unknown primary site. *Harrison's Principles of Internal Medicine on CD ROM*, 16th ed, 2005:562-566.
5. Nunes AP, Fonseca T, Lourenço I et al. Abordagem diagnóstica do doente com neoplasia oculta. *Medicina Interna* 2005; 21(12):82-88.
6. Brito D, Fiúza T, Santos A. Neoplasia oculta primária: estudo retrospectivo de 3 anos num serviço de Medicina Interna. *Acta Médica Portuguesa* 1991; 4:117-121.
7. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82(6):1160-1166.
8. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A et al. <sup>18</sup>FDG-PET whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumors (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35:1076-1082.
9. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S et al. FDG-PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000; 41(5):816-822.
10. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I et al. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Onc* 2001; 12(11):1605-1609.
11. Wen PY, Black PM, Loeffler JS. Metastatic brain cancer. *Principles and practice of oncology on CD ROM*, 6th ed, 2001:2655-2667.
12. Bartlett DL. Peritoneal carcinomatosis. *Principles and Practice of Oncology on CD ROM*, 6th ed, 2001: 2561-2567.
13. Marincola FM, Schwartzentruber DJ. Malignant ascites. *Principles and practice of oncology on CD ROM*, 6th ed, 2001: 2745-2746.
14. Suzuki A, Kawano T, Takashi N et al. Value of <sup>18</sup>F-FDG PET in the detection of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Med Mol Imaging* 2004; 31(10):1413-1420.
15. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS. Peritoneal carcinomatosis: role of <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003; 44(9):1407-1412.
16. Jeong HJ, Chung JK, Kim YK et al. Usefulness of whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with suspected metastatic brain tumors. *J Nucl Med* 2002; 43(11):1432-1437.
17. Klee B, Law I, Højgaard L, Kosteljanetz M. Detection of unknown primary tumors in patients with cerebral metastases using whole-body F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *European Journal of Neurology* 2002; 9:657-662.
18. Albertini JL, Belhocine T, Hustinx R et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumors (CUP syndrome). *Nuclear Medicine Communications* 2002; 24:1081-1086.
19. Batsis AJ, Morgenthaler TI. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(4):537-540.
20. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A et al. Meta-analysis of the performance of <sup>18</sup>F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003; 44(8):1301-1314.