

## Caso Clínico / Radiological Case Report

**CASO CLÍNICO DE NEUROBLASTOMA DO ADULTO: UTILIDADE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA MEDICINA NUCLEAR***CLINICAL CASE OF AN ADULT NEUROBLASTOMA: USEFULNESS OF NUCLEAR MEDICINE IN DIAGNOSIS AND THERAPY***S. Vaz<sup>1</sup>, T. C. Ferreira<sup>1</sup>, A. Silva<sup>1</sup>, R. Sousa<sup>1</sup>, I. D. Patrocínio<sup>1</sup>, M. Ferreira<sup>2</sup>, P. Ratão<sup>1</sup>, A. Daniel<sup>1</sup>, L. Salgado<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Serviço de Medicina Nuclear<sup>2</sup> Serviço de OncologiaInstituto Português de Oncologia de Lisboa  
Francisco Gentil E.P.E.**Correspondência**Sofia Carrilho Vaz  
Serviço de Medicina Nuclear  
Instituto Português de Oncologia de Lisboa  
Francisco Gentil E.P.E.  
Rua Professor Lima Basto,  
1099-023 Lisboa  
e-mail: sofia carrilhovaz@gmail.com

Recebido a 06/07/2015

Aceite a 26/10/2015

**Resumo**

Apresenta-se o caso clínico de um homem, 31 anos, com neuroblastoma da glândula supra-renal esquerda, estadio IV. A Medicina Nuclear foi útil na confirmação do diagnóstico, estadiamento inicial e avaliação da resposta terapêutica, através da cintigrafia com <sup>123</sup>I-mIBG (metaiodobenzilguanidina) e da PET (Positron Emission Tomography - Tomografia por Emissão de Pósitrons) com <sup>18</sup>F-FDG (<sup>18</sup>F-fluorodesoxiglicose). No tratamento, a realização de terapêutica radiometabólica com <sup>131</sup>I-mIBG foi uma alternativa à quimioterapia (QT) convencional, numa fase avançada da doença.

O neuroblastoma do adulto é uma patologia rara (0,2 casos / milhão / ano) e tem prognóstico reservado. A avaliação clínica e analítica, aliada aos métodos de imagem, permite identificar os casos suspeitos, sendo necessária confirmação histológica. Dos métodos de imagem destaca-se a cintigrafia com <sup>123</sup>I-mIBG que possibilita realizar um estudo de corpo inteiro e identificar com elevada acuidade a lesão primária e metástases (90% sensibilidade e > 95% especificidade). Devido à raridade desta patologia a conduta terapêutica não está estabelecida. Sempre que exequível, a cirurgia está recomendada, precedida, se necessário, de QT neo-adjuvante. Nos estadios III ou IV, em casos refractários ou recidivantes, pode realizar-se terapêutica com <sup>131</sup>I-mIBG com intenção paliativa que, neste contexto de prognóstico reservado, apresenta resultados favoráveis, sem efeitos adversos significativos.

**Palavras-chave**Neuroblastoma do adulto; Cintigrafia;  
<sup>123</sup>I-mIBG; <sup>131</sup>I-mIBG; Medicina Nuclear**Abstract**

We present the clinical case of a 31 years male with stage IV left adrenal neuroblastoma. Nuclear Medicine was useful in diagnostic confirmation, initial staging and therapy response evaluation, using <sup>123</sup>I-mIBG (metaiodobenzylguanidine) scintigraphy and <sup>18</sup>F-FDG (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose) PET (Positron Emission Tomography) scan. In terms of treatment, the radiometabolic therapy with <sup>131</sup>I-mIBG was an alternative to conventional chemotherapy (QT) in the advanced disease. Adult neuroblastoma is rare (0,2 cases / million / year) and has poor prognosis. The clinical and laboratorial evaluation, complemented with image examinations, allows the identification of suspected cases, but histological confirmation is necessary. We stress the importance of <sup>123</sup>I-mIBG scintigraphy, as it allows a whole body examination and identifies the primary tumor and metastases with high accuracy (90% sensibility and >95% specificity).

Considering that this is a rare disease, there are not specific treatment guidelines. When possible, surgery is recommended and, when necessary, it might be preceded by neoadjuvant QT. In stage III or IV, refractory or recurrent disease, it is possible to perform <sup>131</sup>I-mIBG palliative therapy. In this poor prognosis context, this therapy has favorable results, without significant secondary effects.

**Key-words**Adult neuroblastoma ; Scintigraphy ; <sup>123</sup>I-mIBG ; <sup>131</sup>I-mIBG ; Nuclear medicine.**Introdução****O Neuroblastoma**

O neuroblastoma é um tumor derivado das células da crista neural que pode surgir em qualquer parte do sistema nervoso simpático periférico. Cerca de 65% dos neuroblastomas localizam-se no abdómen e mais de metade tem origem na glândula supra-renal<sup>1</sup>. As principais vias de metastização são a via linfática e a hematogénica.

O neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais comum em idade pediátrica<sup>2</sup>. A prevalência é de cerca de 1 caso por cada

7000 nascimentos e a incidência é de 11 casos por milhão por ano em crianças com idade inferior a 15 anos. Cerca de 90% são diagnosticados em crianças com menos de 5 anos<sup>2</sup> e menos de 10% em crianças com mais de 10 anos<sup>1</sup>. A sua manifestação na idade adulta é rara, com incidência de 0,2 casos por milhão por ano entre os 30 e 39 anos<sup>1,3-6</sup> e torna-se ainda mais diminuta na população acima dos 65 anos, estando apenas descritos 35 casos na literatura<sup>7</sup>.

Nos adultos tem sido relatada maior incidência de histologias desfavoráveis, mas menor incidência de amplificações do oncogene MYC<sup>8</sup> e apenas uma minoria dos tumores secreta

catecolaminas<sup>9</sup>. Cerca de 30% dos doentes adultos e 50-70% dos doentes pediátricos apresentam doença metastizada na altura do diagnóstico.

Devido à raridade do neuroblastoma do adulto, não existem sistemas de estadiamento e tratamento formalizados, estando a conduta clínica baseada nos estudos de doentes pediátricos<sup>8</sup>. O estadiamento do neuroblastoma consiste em 6 estadios (1, 2A, 2B, 3, 4 e 4S), de acordo com o International Neuroblastoma Staging System (INSS). No estadio 4 existem metástases em gânglios linfáticos distantes, osso, medula óssea, fígado, pele ou outros órgãos<sup>2</sup>.

Os grupos cooperativos internacionais de oncologia pediátrica (COG - Children's Oncology Group, SIOPE - International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma e INRG - International Neuroblastoma Risk Group classification system) adoptaram o conceito de *risk-related therapy*, preconizando um tratamento personalizado de acordo com o prognóstico individual de cada caso. Os factores prognósticos mais importantes estão relacionados com a idade, estadiamento, histologia e alterações genéticas<sup>2,8</sup>. Nas crianças com menos de 1 ano de idade pode haver regressão espontânea da doença. De acordo com o Children's Oncology Group, a taxa de sobrevivência máxima a 5 anos nas crianças varia com a classificação inicial da doença, ou seja: baixo risco - superior a 95%, risco intermédio - 90% e alto risco - 40%.

A taxa de sobrevivência global a 5 anos dos doentes pediátricos atinge os 85%, enquanto nos adultos é de aproximadamente 36%<sup>8</sup>. No caso de haver metastização na apresentação inicial, o prognóstico é comparável entre adultos e crianças. Contudo, nos estadios precoces o prognóstico dos doentes adultos é pior comparativamente ao de crianças no mesmo estadio<sup>8</sup>. Os adultos com neuroblastoma apresentam mais recorrência de doença<sup>9</sup>.

### A Medicina Nuclear no Neuroblastoma

A Medicina Nuclear tem utilidade tanto no diagnóstico como na terapêutica do neuroblastoma, nomeadamente, através da utilização de mIBG. Esta molécula tem comportamento análogo à noradrenalina, permitindo estudar os tumores derivados da crista neural com elevada acuidade, pois possui sensibilidade de 90% e especificidade superior a 95%<sup>10,11</sup>. O mIBG entra nas células do neuroblastoma por transporte activo, através do transportador da norepinefrina e é armazenado em grânulos noradrenérgicos intracelulares.

O mIBG pode ser marcado com o radioisótopo Iodo-123, que emite fotões gama ( $\gamma$ ) com 159KeV, tem tempo de semi-vida de 13 horas e é utilizado no diagnóstico. O mIBG pode também ser marcado com Iodo-131, que é emissor de partículas beta ( $\beta^-$ ) de 606KeV, com tempo de semi-vida de aproximadamente 8 dias e é usado no tratamento específico das células tumorais derivadas da crista neural<sup>10,12</sup>. A radiação  $\beta^-$ , entre outros aspectos, difere da radiação  $\gamma$  devido à alta energia, mas baixa penetrância nos tecidos, características que são favoráveis à sua utilização com intuito terapêutico.

### O diagnóstico com <sup>123</sup>I-mIBG

Antes de realizar o exame de diagnóstico, ou seja a cintigrafia com <sup>123</sup>I-mIBG, o doente deve suspender, temporariamente, os fármacos que possam interferir na captação do radiofármaco (ex. antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos, anti-hipertensores, etc.)<sup>10</sup> e saturar a glândula tiroideia, para evitar que seja irradiada desnecessariamente, através da ingestão de 1ml de Solução de Lugol a 5% (nas crianças a

dose é ajustada ao peso), uma vez por dia, durante três dias, a iniciar no dia prévio à injeção do radiofármaco<sup>10</sup>. No adulto são administrados cerca de 0,4 GBq de radiofármaco (nas crianças a actividade é ajustada ao peso) por via endovenosa, numa veia periférica. Após a administração do radiofármaco, a hidratação e a diurese devem ser reforçadas, pois o radiofármaco é excretado predominantemente pela via urinária e estas medidas aumentam a sua taxa de eliminação. Aproximadamente 24 horas depois da injeção são adquiridas imagens estáticas de todos os segmentos corporais ou realizado varrimento de corpo inteiro, numa gama câmara equipada com colimadores de baixa energia e alta resolução. Sempre que necessário é efectuado estudo tomográfico (SPECT) da área em estudo.

### A terapêutica com <sup>131</sup>I-mIBG

Está indicada, entre outras patologias, no neuroblastoma estadio III ou IV, casos refractários ou recidivantes. São elegíveis para tratamento os doentes que apresentem captação de <sup>123</sup>I-mIBG na cintigrafia, que possuam esperança média de vida superior a 3 meses, uma avaliação laboratorial adequada a nível hematológico e renal (leucócitos >3000/ $\mu$ l, plaquetas > 100.000/ $\mu$ l e taxa de filtração glomerular >30ml/min). Contudo a situação de cada doente deve ser avaliada individualmente e a terapêutica discutida com o médico assistente e com o próprio doente. A gravidez e a amamentação são contra-indicações absolutas. O bloqueio da glândula tiroideia com Solução de Lugol é iniciado 72h antes da administração do radiofármaco e mantém-se durante os 5 dias de internamento. A terapêutica consiste na perfusão endovenosa de 7,4 GBq de <sup>131</sup>I-mIBG durante 2 horas, numa veia periférica. Durante o internamento são monitorizados os parâmetros vitais. No dia da alta realiza-se cintigrafia corporal, mede-se a taxa de dose efectiva a 1 metro de distância, de acordo com a qual são explicadas as normas de radioprotecção. A reavaliação analítica hematológica é efectuada 4 a 6 semanas após o tratamento, altura em que pode ser atingido o nadir de trombocitopenia<sup>13</sup>.

Apresenta-se o caso clínico de um doente adulto com neuroblastoma que realizou PET com <sup>18</sup>F-FDG e cintigrafia corporal com <sup>123</sup>I-mIBG no diagnóstico e na monitorização terapêutica e, posteriormente, efectuou terapêutica radiometabólica com <sup>131</sup>I-mIBG.

Este caso foi escolhido pela sua raridade e porque exemplifica a utilidade que a Medicina Nuclear tem neste tipo de neoplasias, tanto no diagnóstico, como na terapêutica.

### Descrição do caso clínico

Homem de 31 anos, bombeiro, aparentemente saudável até Abril de 2013 quando notou aparecimento de nódulo na região cervical antero-inferior esquerda, pelo que recorreu ao hospital da área de residência. Referia ainda tumefacção dos quadrantes superiores do abdómen com cerca de 2 meses de evolução.

Apresentava bom estado geral, robustez física (187 cm de altura e 78,5 kg de peso, correspondendo a índice de massa corporal de 33) e era completamente autónomo, pelo que foi classificado com Performance Status de 0. Tinha hábitos tabágicos de 10 unidades/maço/ano, hábitos etanólicos ligeiros e negava hábitos toxifílicos. Nos antecedentes familiares destacava-se avô materno falecido com neoplasia gástrica.

No exame objectivo palpavam-se adenomegalias cervicais esquerdas, predominantemente na fossa supra-clavicular, com 2-4 cm, e massa abdominal que ocupava os quadrantes superiores. Estas lesões tinham consistência elástica, eram indolores e não tinham sinais inflamatórios associados. A avaliação analítica inicial não apresentava alterações relevantes.

Realizou ecografia abdominal e, posteriormente, TC toraco-abdomino-pelvica que revelaram volumosa lesão tumoral sólida, heterogénea, com áreas necróticas e calcificações, de contornos lobulados, com 16x10 cm, ocupando a vertente posterior do hipocôndrio e flanco esquerdos. A massa envolvia a glândula supra-renal homolateral e estavam presentes adenopatias retro-cruais e retro-peritoneais, com calcificações e necrose envolvendo a aorta abdominal, tronco celíaco, vasos renais e mesentéricos, até à bifurcação das ilíacas.

Em Maio de 2013 foi encaminhado para a nossa instituição, onde realizou PET com  $^{18}\text{F}$ -FDG para estadiamento da doença, pois uma hipótese de diagnóstico era linfoma. Este exame revelou doença metabolicamente activa, com captação anómala de radiofármaco em extensa massa com localização abdominal superior, lateralizada à esquerda, atingindo Standardized Uptake Value Máximo (SUVmáx) de 6,1, de aspecto heterogéneo e com áreas hipocaptantes sugestivas de necrose. Identificavam-se adenopatias supra-claviculares esquerdas (SUVmáx 3,8), retro-cruais (SUVmáx 4,6), celíacas (SUVmáx 5,6), conglomerado adenopático lombo-aórtico e mesentérico, estendendo-se até à bifurcação da aorta (SUVmáx 5,5 em avaliação conjunta) (Fig.1).

Foi efectuada citologia aspirativa de gânglio supra-clavicular esquerdo, que foi compatível com metástase de neoplasia de diferenciação neuro-endócrina/neuro-ectodérmica. Posteriormente foi realizada excisão cirúrgica de gânglio cervical, cujo resultado foi de metástase de neuroblastoma.

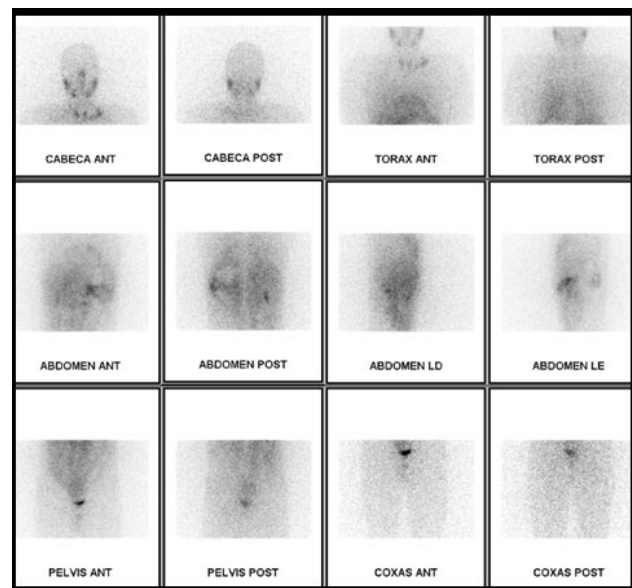
Pela raridade desta patologia neste grupo etário considerou-se necessário haver confirmação adicional das restantes lesões, de modo a definir o esquema terapêutico com mais segurança. Apesar dos riscos associados ao procedimento,

foi realizada biópsia retroperitoneal guiada por TC. O resultado não foi conclusivo, pois demonstrou fragmentos de tecido necrosado sugestivo de corresponder a neoplasia e fragmentos de tecido conjuntivo normal.

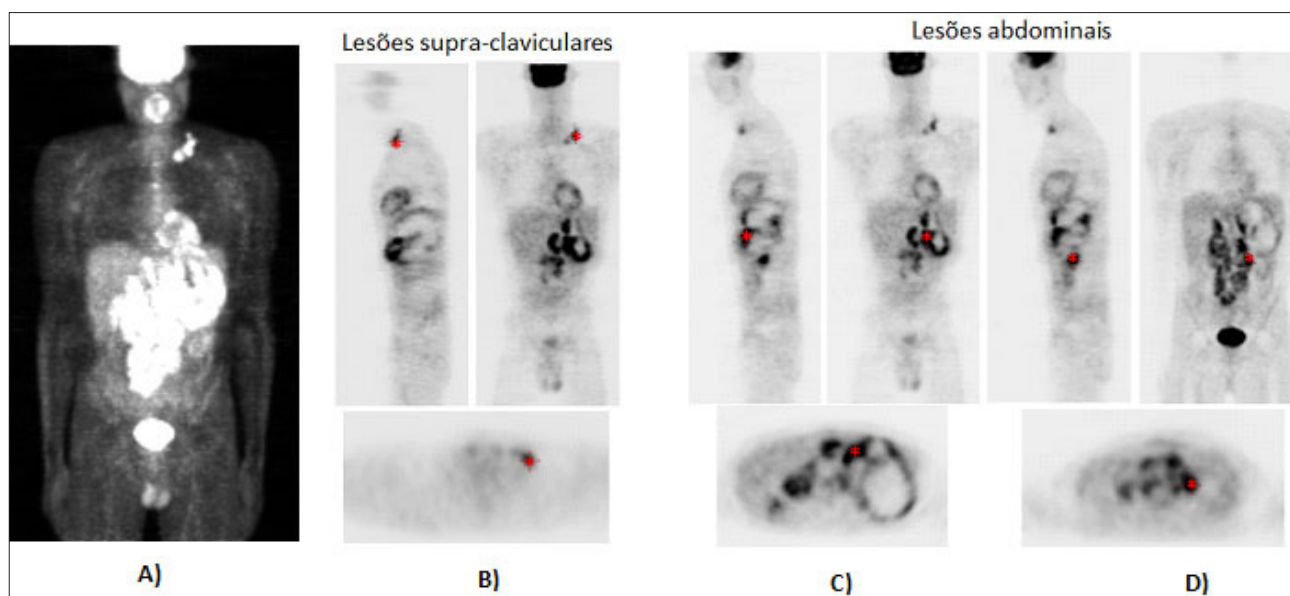
Foi feita cintigrafia de corpo inteiro com  $^{123}\text{I}$ -mIBG que revelou captação anómala de radiofármaco na região supra-clavicular esquerda e região abdominal, sobretudo esquerda, correspondendo a volumosa massa heterogénea (Fig. 2).

Analiticamente destacava-se: 5-HIAA=5,8 mg/24H (2-10), cromograninaA=1251ng/ml (N<100), AVM=24,7mg/24H (N>14), metanefrinas totais=8,2 mg/24H (N>1).

Deste modo, foi considerado tratar-se de neuroblastoma do adulto com origem na glândula supra-renal esquerda em estadio IV, por doença ganglionar à distância.



**Figura 2** – Cintigrafia corporal diagnóstica com  $^{123}\text{I}$ -mIBG. Imagens planares dos vários segmentos corporais nas projecções anterior e posterior. Observa-se captação heterogénea anómala na região supra-clavicular esquerda e região abdominal. Verifica-se distribuição fisiológica do radiofármaco na mucosa nasal, glândulas salivares, tiróide, fígado, rins e bexiga.



**Figura 1** – PET com  $^{18}\text{F}$ -FDG. A imagem A) corresponde ao MIP (Maximum Intensity Projection) onde se identifica captação anómala em lesões supra-claviculares esquerdas e, de modo mais exuberante, a nível abdominal. Visualiza-se distribuição fisiológica do restante radiofármaco a nível cerebral, cardíaco, hepático, intestinal, renal e vesical. As restantes imagens correspondem aos cortes sagital, coronal e axial triangulados nas lesões supra-claviculares esquerdas B), na volumosa lesão abdominal C) e em gânglios lombo-aórticos D). O asterisco identifica a zona que foi triangulada.

Em Julho foi proposta QT: 1º ciclo de CADO (ciclofosfamida, vincristina e doxorubicina); 2º ciclo de CDDP (cisplatina, etoposido) e 3º ciclo de VADRIAC (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina em doses mais altas), que terminou em Setembro de 2013. Durante o período de tratamento verificou-se boa tolerância à QT. Contudo, os exames morfológicos não demonstraram resposta evidente à QT.

Onze dias após o final de QT, teve quadro de febre e dor abdominal. Apresentava-se cansado, pálido e emagrecido (perda ponderal de 9 kg), com Performance Status avaliado em 3.

Por apresentar progressão de doença, em Outubro, foi submetido a cirurgia para debulking da massa abdominal. Devido à infiltração das estruturas pelo tumor, foi realizada nefrectomia e adrenalectomia esquerdas. A análise anatomo-patológica revelou excisão completa da massa mas, por persistência do conglomerado adenopático retro-peritoneal, a ressecção foi considerada R2 (persistência macroscópica de doença). A avaliação microscópica da peça cirúrgica evidenciou tecido de neoplasia viável em cerca de 20% do volume tumoral, correspondendo a neuroblastoma pouco diferenciado com índice mitótico/kariorrético intermédio, com mais de 10 mitoses por 10 campos de grande ampliação (40x10), com invasões linfáticas, calcificações, anaplasia focal e células tumorais diplóides com fase S de 17,6%.

No estudo genético efectuado não foi identificada deleção 1p36, nem amplificação N-myc, mas verificou-se ganho da região 17q e perda da região 11.

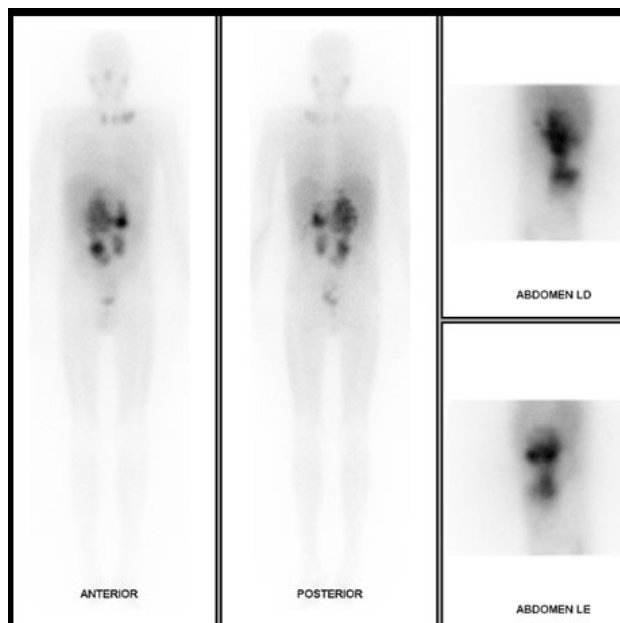
Quatro dias após a cirurgia efectuou cintigrafia com  $^{131}\text{I}$ -mIBG. Identificava-se persistência de captação anómala de radiofármaco na região supra-clavicular esquerda, mas de menor intensidade face ao estudo anterior, e persistia captação na região abdominal ipsilateral, relativamente sobreponível. Apesar da intervenção cirúrgica, por se manter elevada captação de radiofármaco, sobretudo na massa retro-peritoneal, e devido à progressiva deterioração do quadro clínico, realizou terapêutica com 7,9 GBq de  $^{131}\text{I}$ -mIBG, em Novembro. A cintigrafia corporal após a primeira terapêutica com  $^{131}\text{I}$ -mIBG revelou fixação de  $^{131}\text{I}$ -mIBG na região clavicular esquerda e abdominal, em concordância com as lesões já evidenciadas na cintigrafia diagnóstica (Fig. 3).

Não se verificaram intercorrências durante o internamento. A taxa de dose efectiva a 1 metro de distância, no momento da alta, foi de 37 microSv/h e, inicialmente, foi recomendado cumprir três semanas de restrições sócio-profissionais. Todavia, após outra medição, o período total de restrições foi reduzido a duas semanas.

Verificou-se diminuição do número total de plaquetas, atingindo 152.000/ $\mu\text{l}$  um mês após a terapêutica (no dia do internamento o número de plaquetas era 565.000/ $\mu\text{l}$ ), sem sinais ou sintomas patológicos. Não ocorreram outras alterações relevantes no hemograma.

Durante os meses de Dezembro e Janeiro não apresentou queixas algicas, teve aumento do apetite e ocorreu aumento ponderal de aproximadamente 3kg. Nesta altura, o Performance Status foi classificado como 0.

Na sequência da boa resposta obtida com a primeira terapêutica, em Fevereiro de 2014, realizou segunda terapêutica com 7,4 GBq de  $^{131}\text{I}$ -mIBG. A cintigrafia após a terapêutica continuou a evidenciar intensa captação de radiofármaco pelas lesões conhecidas. Durante e após o internamento não se verificaram quaisquer intercorrências e as recomendações de radioprotecção foram semelhantes às fornecidas após a primeira terapêutica.



**Figura 3** – Cintigrafia corporal após terapêutica com  $^{131}\text{I}$ -mIBG. As duas imagens à esquerda correspondem a imagem de corpo inteiro nas projecções anterior e posterior. As imagens da direita correspondem a imagens laterais esquerda e direita da região abdominal. Observa-se captação anómala na região abdominal esquerda e na região supra-clavicular homolateral. Verifica-se distribuição fisiológica na mucosa nasal, glândulas salivares, tireóide, fígado, rim direito e bexiga.

O hemograma manteve-se sem alterações significativas, nomeadamente, a nível plaquetário (no dia do internamento o valor de plaquetas era 167.000/ $\mu\text{l}$  e após um mês era 179.000/ $\mu\text{l}$ ).

Em Abril de 2014 recorreu ao serviço de urgência por disúria, que após avaliação clínica, analítica e imagiológica se atribuiu a insuficiência renal aguda pós-renal, provavelmente de causa obstrutiva em contexto de doença neoplásica maligna da região retro-peritoneal. Foi colocado um cateter duplo J no uretero direito (rim único). Realizou TC cervico-toraco-abdomino-pélvica que evidenciou conglomerados adenopáticos supra-clavicular esquerdo, retro-crural, lombo-aórtico, ilíaco interno e compressão extrínseca do trajecto ureteral.

Efectuou QT de segunda linha com esquema TOTEM, realizando dois ciclos de temozolomido e topotecan, que terminou em Maio.

Desde então o estado clínico deteriorou-se, começou progressivamente a emagrecer e apresentou agravamento algico a nível lombar e pélvico, devido a compressão de estruturas nervosas pelas lesões. Dada a volumosa extensão e rápida progressão da doença foi considerado não haver indicação para radioterapia.

Em Agosto observou-se aparecimento de exuberante edema dos membros inferiores, que foi agravando progressivamente. O quadro clínico complicou-se com o aparecimento de ascite por falência renal, dispneia em consequência de volumosa massa cervical esquerda e agravamento da anemia, com necessidade de suporte transfusional frequente.

O doente recusou qualquer tipo de QT adicional, tendo sido reforçada a analgesia e as medidas de conforto.

No início de Setembro assistiu-se a um agravamento do estado geral, da caquexia e da falência multi-orgânica, de que resultou a morte do doente.



## Discussão

Neste caso clínico, o  $^{123}\text{I}$ -mIBG foi útil no diagnóstico pois, apesar da suspeição clínico-laboratorial e do resultado citológico do gânglio cervical, a biópsia retro-peritoneal não foi conclusiva. Considerando a raridade do caso, a cintigrafia corporal apoiou o diagnóstico, pois confirmou que tanto as lesões supra-claviculares, como as lesões abdominais tinham origem neuro-ectodérmica. Por outro lado, permitiu definir o estadiamento, excluindo lesões de diferenciação neuro-endócrina noutras localizações e confirmando as lesões conhecidas clinicamente e descritas nos exames morfológicos. A heterogeneidade da captação na lesão primitiva estava relacionada com a presença de necrose, áreas quísticas e calcificações da lesão abdominal.

Este exame foi ainda útil na avaliação da resposta à terapêutica inicial com QT e cirurgia, demonstrando persistência de doença abdomino-pélvica e supra-clavicular. Neste caso, não foi realizada cintigrafia de monitorização com  $^{123}\text{I}$ -mIBG para avaliação de resposta após a terapêutica radiometabólica. Considerando que todas as lesões apresentaram elevada intensidade de fixação de radiofármaco na cintigrafia realizada após a primeira terapêutica radiometabólica e a boa resposta clínica obtida, optou-se por realizar a segunda terapêutica com  $^{131}\text{I}$ -mIBG, sem repetir cintigrafia de monitorização com  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

Relativamente à terapêutica com  $^{131}\text{I}$ -mIBG, esta foi apenas realizada numa fase avançada da doença. Contudo, contrariamente ao verificado com a QT, o tumor foi irradiado sem agravamento do estado geral do doente. Neste caso verificou-se, inclusivamente, ganho ponderal e melhoria do performance status, traduzindo uma resposta favorável à terapêutica. O doente manteve-se estável durante cerca de quatro meses após a primeira terapêutica radiometabólica (entre Novembro de 2013 e Abril de 2014), que foi um período de tempo livre de sintomatologia superior ao obtido com a QT (a sintomatologia surgiu menos de um mês após término do último ciclo de terapêutica).

Esta terapêutica é fácil de efectuar, os custos totais são inferiores aos da QT, necessitando de um internamento de apenas 5 dias. Praticamente não existem efeitos adversos associados, sendo que os que podem ocorrer durante o internamento são náuseas, vómitos e, raramente, crise hipertensiva. Cerca de 4-6 semanas após a terapêutica pode existir trombocitopenia (mais comum nas crianças do que nos adultos).<sup>13</sup> Neste caso não se verificaram queixas durante o internamento e, apesar da acentuada redução do número de plaquetas após a primeira terapêutica comparando com o valor basal, não ocorreu trombocitopenia ou outras alterações analíticas significativas. Após a segunda terapêutica com  $^{131}\text{I}$ -mIBG não houve diminuição do número de plaquetas.

Apesar da agressividade desta doença, talvez a instituição da terapêutica com  $^{131}\text{I}$ -mIBG numa fase mais precoce pudesse melhorar o prognóstico e diminuir a velocidade de progressão, tal como foi inicialmente demonstrado, na década de 90, por C.A. Hoefnagel, coordenador do grupo do Amestardam Cancer Institute, e continuado por outros grupos<sup>14,15</sup>. Um estudo inicial desse centro, que incluiu 31 crianças com neuroblastoma no estadio III/IV, inoperável, e que realizaram dois ou mais ciclos de  $^{131}\text{I}$ -mIBG, seguido de cirurgia e QT (vincristina, etoposido, carboplatina ou ifosfamida), verificou que após a terapêutica radiometabólica foi possível realizar cirurgia com ressecção tumoral R0/R1

(completa/persistência microscópica de tumor) em cerca de 30% das crianças (Hoefnagel et al. 1994). A subsequente continuação e expansão do estudo, com inclusão de 49 crianças, demonstrou que a sobrevivência aos 5 anos foi de 38% (Hoefnagel et al. 1999). Na introdução deste caso clínico, foi referido que a sobrevivência máxima aos 5 anos em crianças com estadio avançado de doença actualmente pode atingir os 40%. Os trabalhos de Hoefnagel et al. foram efectuados nos anos 90 e os seus resultados são exemplificativos da utilidade do  $^{131}\text{I}$ -mIBG. Atendendo à evolução e à melhoria dos equipamentos e técnicas de diagnóstico e tratamento, será de supor que se a terapêutica radiometabólica for instituída numa fase mais precoce, serão obtidos tempos de sobrevivência mais longos. Os trabalhos de Hoefnagel et al. foram efectuados nos anos 90 e os seus resultados são exemplificativos da utilidade do  $^{131}\text{I}$ -mIBG. Atendendo à evolução e à melhoria dos equipamentos e técnicas de diagnóstico e tratamento, será de supor que se a terapêutica radiometabólica for instituída numa fase mais precoce, serão obtidos tempos de sobrevivência mais longos. A experiência utilizando  $^{131}\text{I}$ -mIBG como terapêutica neoadjuvante é limitada, mas estão publicados casos que relatam o valor desta terapêutica antes da cirurgia, permitindo uma redução do volume tumoral e da sua vascularização e, deste modo, possibilitando uma ressecção cirúrgica completa, em lesões que de outra forma seriam consideradas inoperáveis. O objectivo do  $^{131}\text{I}$ -mIBG é reduzir o volume tumoral, minimizando a toxicidade medular e a farmacoresistência<sup>16</sup>. Além disso, vários estudos demonstraram que o  $^{131}\text{I}$ -mIBG actua em sinergismo com os fármacos citostáticos convencionais<sup>16</sup>. No Instituto Português de Oncologia de Lisboa, o  $^{131}\text{I}$ -mIBG é utilizado simultaneamente com o topotecano (que actua também como radiosensibilizante) na terapêutica paliativa de neuroblastomas estadio IV de crianças, de acordo com o protocolo MATIN.

O  $^{18}\text{F}$ -FDG é um análogo da glicose, que é captado pelas células com elevado metabolismo, nomeadamente, as células de neoplasias malignas. As neoplasias neuroendócrinas bem diferenciadas podem não captar este radiofármaco, pelo que, o radiofármaco recomendado para o seu estudo é um análogo da somatostatina. Contudo, o  $^{18}\text{F}$ -FDG pode ser captado de forma mais ávida se existirem lesões pouco diferenciadas. Na suspeita de neuroblastoma, o  $^{18}\text{F}$ -FDG PET está recomendado quando a cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -mIBG é negativa ou inconclusiva, em tumores multifocais ou nos doentes que fazem medicação que interfere com a captação do mIBG.

O facto da PET com  $^{18}\text{F}$ -FDG que o doente realizou no estadiamento inicial ter demonstrado intensa captação de radiofármaco, permitiu verificar a agressividade do tumor e, assim, predizer um prognóstico menos favorável.

A maior limitação do  $^{18}\text{F}$ -FDG no estudo dos neuroblastomas é o facto da sua capacidade para detectar lesões ósseas ou medulares ser inferior à da cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -mIBG.

Os estudos de PET apresentam melhor resolução espacial que os estudos com emissores de fótons singulares e permitem quantificar o metabolismo das lesões através do cálculo do SUV, útil para avaliar a agressividade das lesões e para estudos comparativos. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos novos radiofármacos para PET.

Estudos recentes têm demonstrado que a realização de PET com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-péptidos (ex.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC, tetraazacyclododecane-tetraacetic acid-Nal-octreotide mar-

cado com Gálio-68), que são análogos da somatostatina, pode ser útil para o diagnóstico, devido a uma melhor resolução espacial do que a cintigrafia e elevada sensibilidade para lesões com expressão dos receptores da somatostatina (comum nos tumores neuroendócrinos e que também existem na superfície celular dos neuroblastomas). Os radiofármacos análogos da somatostatina ligam-se à célula do neuroblastoma num local diferente do mIBG, normalmente, ao receptor da somatostatina tipo 2, em vez do receptor de norepinefrina. Os doentes com lesões que captam este radiofármaco, podem, posteriormente, ser submetidos a Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) (ex.  $^{117}\text{Lu}$ -DOTA-TATE)<sup>17</sup>. Actualmente, nos neuroblastomas, esta terapêutica não substitui a terapêutica com  $^{131}\text{I}$ -mIBG, mas pode ser útil para os doentes refractários ou com recidiva. A opção de combinar os dois radionuclídeos pode resultar num sinergismo com maior eficácia e está a ser estudada<sup>17,18</sup>.

Ainda mais recentemente, um outro radiofármaco para PET tem sido descrito pelo grupo italiano de A. Piccardo para o estudo do neuroblastoma, o  $^{18}\text{F}$ -DOPA (dihydroxyphenylalanine marcado com Fluor-18)<sup>19</sup>. Este radiofármaco é um precursor de catecolaminas (dopamina) e é útil na detecção de lesões com elevado metabolismo de catecolaminas (ex. feocromocitoma benigno e maligno), apresentando maior sensibilidade que o  $^{123}\text{I}$ -mIBG. As células de neuroblastoma, tal como outros tumores neuroendócrinos, acumulam e descarboxilam precursores de aminas, incluindo a dopa. Esta molécula é transportada activamente para dentro da célula através dos transportadores de amino-ácidos LAT1 e depois convertida em dopamina pela enzima amino-ácido descarboxilase. Posteriormente é armazenada em vesículas e convertida em norepinefrina. O PET-TC com  $^{18}\text{F}$ -DOPA parece ter maior acuidade que a cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -mIBG

na detecção do tumor primário e de metástases de pequenas dimensões que não captam  $^{123}\text{I}$ -mIBG, sobretudo nos tecidos moles e medula óssea<sup>19</sup>.

Os resultados até agora disponíveis são limitados e ainda não existem estudos que comparem a utilidade do  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA e do  $^{18}\text{F}$ -DOPA no estudo dos neuroblastomas.

Um estudo retrospectivo que analisou um reduzido número de doentes com paraganglioma extra-adrenal (alguns com doença metastizada) concluiu que  $^{18}\text{F}$ -DOPA tem elevada sensibilidade e especificidade para paraganglioma extra-adrenal não-metastizado, mas baixa sensibilidade para doença metastizada ou multifocal. Estes últimos casos são melhor avaliados com  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC<sup>20</sup>. Apesar deste estudo sugerir que a  $^{18}\text{F}$ -DOPA será mais útil nos casos de lesão unifocal e o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA para doença metastizada ou multifocal, a extrapolação directa não é segura e é necessário aguardar por mais evidência e estudos sobre a sua aplicação no neuroblastoma, pois a investigação sobre esta temática está actualmente em expansão.

## Conclusão

O presente caso diz respeito a uma doença muito rara no adulto, o neuroblastoma, que se manifestou numa fase avançada e com comportamento muito agressivo, o que está de acordo com o descrito na literatura.

A Medicina Nuclear tem um papel relevante no diagnóstico e tratamento destas patologias. Apesar do prognóstico reservado desta patologia, a instituição de terapêutica radiometabólica numa fase mais precoce pode ser vantajosa, considerando que os efeitos adversos são mínimos.

Estão disponíveis novos radiofármacos de PET que permitem uma abordagem mais completa desta patologia.

## Bibliografia

- Vénat-Bouvet L, Le Brun-Ly V, Martin J, Gasnier O, Falkowsky S, Tubiana-Mathieu N. Long-term survival in adult neuroblastoma with multiple recurrences. *Case Rep Oncol*. 2010; Doi:10.1159/000286142.
- Website National Cancer Institute at the National Institutes of Health General. Information About Neuroblastoma. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/HealthProfessional/page1>. Consultado a 8 de Dezembro de 2014
- Soares P, Filho Q, Souza W, Bonan P, Martelli-Júnior H. Neuroblastoma in an Adult: case report. *Rev Med Chile*. 2010; 138:1131-4.
- Xinchong S, Xiaoyan W, Chang Y, Xiangsong Z, Zhifeng C. Imaging features of adult neuroblastoma in F-18 FDG PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*. 2011; Doi:10.1097/RLU.0b013e3182291ead.
- Manchanda A, Manchanda U. Neuroblastoma in an adult. *The Internet Journal of Internal Medicine*. 2009; 9(1).
- Yapanoglu T, Özbey I, Aksoy Y, Gürsan N, Polat Ö. Neuroblastoma in adulthood. *Turk J Med Sci*. 2008; 38:281-3.
- Rogowitz E, Babiker HM, Kanaan M, Millius RA, Ringenberg QS, Bishop M. Neuroblastoma of the elderly, an oncologist's nightmare: case presentation, literature review and SEER database analysis. *Experimental Hematology & Oncology*. 2014; 3:20.
- Conter HJ, Gopalakrishnan V, Ravi V, Ater JL, Patel S, Araujo DM. Adult versus pediatric neuroblastoma: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Sarcoma*. 2014; Doi:org/10.1155/2014/375151.
- Esiashvili N, Goodman M, Ward K, Marcus RB, Johnstone P. Neuroblastoma in adults: incidence and survival analysis based on SEER data. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; Jul;49(1):41-6.
- Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) Scintigraphy: Procedure Guidelines for Tumour Imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; Doi:10.1007/s00259-010-1545-7.
- Howman-Giles R, Shaw PJ, Uren RF, Chung DK. Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2007; 37:286-302.

- Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med*. 2011; 41:324-33.
- Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM Procedures Guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) Therapy. 2008; Doi:10.1007/s00259-008-0715-3.
- Hoefnagel CA, De Kraker J, Valdés Olmos RA, Voûte PA. 131I-MIBG as a First-Line Treatment in High-Risk Neuroblastoma Patients. *Nucl Med Commun*. 1994; 15:712-7.
- Riad R, Kotb M, Omar W, Zaher A, Ebied E, Pitman A, et al. I-131 MIBG Therapy for Advanced Stage III & IV Neuroblastoma. *Journal of Cancer Therapy*. 2011; Doi:10.4236/jct.2011.24065.
- Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder C. Therapeutic Nuclear Medicine, Baum R. P, Bad Berka, 2014; DOI: 10.1007/978-3-540-36719-2.
- Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, Sullivan T, D'Souza D, Sullivan KP, et al. 177Lu-DOTATATE Molecular Radiotherapy for Childhood Neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2011; Doi:10.2967/jnumed.110.085100.
- Kroiss A, Putzer D, Uprimny C, Decristoforo C, Gabriel M, Santner W, et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide positron emission tomography and 123I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; Doi:10.1007/s00259-010-1720.
- Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V, et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; Doi: 10.1007/s00259-011-1938-2.
- Kroiss A, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, Gasser RW, A retrospective comparison between  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; Doi: 10.1007/s00259-013-2548-y.