

A ELEVAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNÁRIO PODE INDICAR UMA SEGUNDA NEOPLASIA MALIGNA EM PACIENTES TRATADAS POR CÂNCER DE MAMA: DESCRIÇÃO DE CASO

*High Serum levels of carcinoembryonic antigen can indicate a second primary malignant neoplasia in patients with breast cancer:
Case Report*

ARLETE RITA SINISCALCHI RIGON¹, LUIZ PAULO KOWALSKI²

Resumo

Relata-se o caso de uma paciente que apresentava níveis persistentemente elevados de antígeno carcinoembrionário (CEA) após tratamento por câncer de mama, sem qualquer evidência de recidiva tumoral ou metástases. Treze anos após o tratamento, a paciente apresentou carcinoma medular de tireóide. O monitoramento do nível sérico de CEA é útil no seguimento clínico de pacientes tratados por adenocarcinomas de mama, pulmão e principalmente adenocarcinomas de trato gastrointestinal e genitourinário. É necessário considerar, no entanto, que outros tumores, entre eles o carcinoma medular de tireóide, podem cursar com a elevação dos títulos de CEA.

Unitermos: Câncer de mama, Carcinoma medular de tireóide, CEA, Neoplasias primárias múltiplas.

Keywords: Breast cancer, medullary carcinoma of the thyroid, CEA, Multiple primary neoplasias.

Introdução

O carcinoma medular de tireóide (CMT), derivado das células C ou parafoliculares, corresponde a 5% das neoplasias malignas da tireóide¹. É reconhecido como entidade clínica desde 1959, apresentando grau intermediário de malignidade, alta propensão à invasão local e metástases linfonodais e à distância^{2,3}. Ao contrário das demais neoplasias malignas da tireóide, o CMT pode apresentar caráter familiar e ainda estar associado a neoplasias endócrinas múltiplas do tipo II^{4,5}. A idade média de incidência do carcinoma medular

1 - Médica Titular do Departamento de Clínica Médica e Serviço de Emergência, Hospital do Câncer AC Camargo, São Paulo.

2 - Diretor do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia, Hospital do Câncer AC Camargo, São Paulo.

de tireóide é 50 anos e 56% dos pacientes são do sexo feminino. O óbito, decorrente da doença, ocorre em até 33% dos pacientes acometidos⁶.

Na forma esporádica, que corresponde a aproximadamente 70% dos casos, o principal sinal de apresentação é o surgimento de nódulo firme e não doloroso na área da tireóide. Com poucas exceções, os testes de função tireoideana são normais e o diagnóstico é sugerido pelo encontro de níveis elevados de calcitonina sérica, o principal marcador para o CMT e, mais recentemente, pela identificação de mutação no proto-oncogene RET⁷⁻¹⁰.

O reconhecimento da secreção de calcitonina pelo CMT ocorreu em 1968¹¹⁻¹². Seu valor como indicador específico e sensível para o diagnóstico precoce da neoplasia foi comprovado por diversos autores¹³⁻¹⁸.

A secreção de calcitonina é acentuadamente aumentada pela administração de agentes secretagogos, sendo os mais potentes o cálcio e a pentagastrina¹⁹⁻²¹. A medida dos níveis plasmáticos de calcitonina, após a estimulação, é particularmente útil no estabelecimento do diagnóstico em pacientes com doença clinicamente oculta²². Em geral, existe boa correlação entre o tamanho do tumor e a magnitude da elevação de calcitonina sérica²³⁻²⁴.

O antígeno carcinoembrionário (CEA), uma glicoproteína utilizada como um segundo marcador marcador para o CMT, foi inicialmente demonstrado em extratos de tecidos de adenocarcinomas de cólon, em 1964²⁵. Estudos posteriores evidenciaram sua presença no plasma de pacientes com adenocarcinomas de outros sítios gastrointestinais, assim como em adenocarcinomas de trato genitourinário, mama, pulmão e neuroblastoma²⁶⁻²⁸. É um marcador utilizado no

monitoramento dos tratamentos cirúrgico, quimioterápico, hormonal ou radioterápico dessas neoplasias, sendo útil na avaliação da responsividade ao tratamento e na detecção de recidivas tumorais e metástases²⁹.

O reconhecimento da expressão de CEA pelo carcinoma medular de tireóide ocorreu na década de 70, quando ele foi identificado no plasma de pacientes acometidos pela neoplasia e em espécimes tumorais de CMT³⁰⁻³².

A partir de estudos que buscaram definir o papel do antígeno no carcinoma medular de tireóide e sua correlação com a calcitonina, concluiu-se que a identificação de CEA e de calcitonina no plasma não ocorre de forma simultânea. Enquanto a calcitonina é mais frequentemente observada em fases ocultas do CMT, a elevação de CEA ocorre em estágios clinicamente detectáveis da neoplasia, sendo rara a identificação do antígeno em fases precoces da doença. Além disso, a elevação de CEA, em geral, é considerada indicativa de um pior prognóstico clínico e de uma menor sobrevida³³⁻³⁶.

Mais recentemente, estudos têm identificado a presença de CEA em todos os estágios de diferenciação do carcinoma medular de tireóide, de hiperplasia de células C a metástases, assim como carcinomas medulares volumosos em pacientes que apresentam níveis séricos de calcitonina normais³⁷.

Descrição de caso

Paciente de 61 anos de idade, do sexo feminino, sem antecedentes familiares de câncer, submetida a mastectomia esquerda à Patey em março de 1986, com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo com diferenciação mucinosa (T2^a N1^bM0), estágio clínico II. Não foi indicada terapêutica adjuvante.

Tabela 1 - Exames complementares realizados em função do persistente aumento nas dosagens plasmáticas de CEA.

Exames	Ano						
	1993	1994	1995	1996	1997	1998*	1999
Mamografia bilateral	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
cintilografia óssea	normal	normal	normal			normal	normal
RX tórax					normal	normal	normal
colonoscopia			normal			normal	

* Observe-se que no ano de 1998 todos os exames eram normais, apesar da duplicação dos níveis de CEA, conforme observa-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Dosagens seriadas de marcadores tumorais.

Mês	Ano	CEA	CA 15-3
08	1992	23,1	12,5
10	1994	20,5	10,9
06	1995	19,1	9,1
03	1996	20,7	8,5
05	1997	21,6	4,0
05	1998	37,0	10,0
11	1998	40,6	—
02	1999	41,9	7,0
07	2001	2,0	—

CEA: Valor normal: 5,0 ng/ml; fumantes: 10,0 ng/ml.

CA 15-3: Valor normal: 30 U/ml.

Permaneceu em acompanhamento clínico e, em 1992, seis anos após o tratamento por câncer de mama, observou-se que a paciente apresentava níveis elevados de CEA, com dosagem normal de CA¹⁵⁻³. A paciente foi submetida a rigorosa investigação clínica, que não demonstrou qualquer evidência de recidiva loco-regional, metástases ou de doença neoplásica de cólons ou pulmões (*Tabela 1*). A paciente manteve níveis plas-

máticos elevados de CEA ao longo de seu seguimento (*Tabela 2*).

Em 1999, sete anos após a observação da presença de níveis séricos elevados de CEA, a paciente foi submetida a ultrassonografia (US) da tireóide para a investigação de um nódulo, observado ao exame físico. A US demonstrou a presença de um nódulo sólido de 1.6 cm e o estudo anatomopatológico do produto da biópsia, obtida por punção aspira-

tiva por agulha fina, demonstrou tratar-se de lesão folicular. As dosagens plasmáticas de tireoglobulina e hormônios tireoideanos estavam normais.

A paciente foi submetida a tireoidectomia que revelou, ao exame anatomopatológico, a presença de um carcinoma medular de tireóide, de 1.4 cm, com índice mitótico de 1/10, com margens livres e ausência de invasão vascular e perineural.

O estudo imunohistoquímico mostrou que as células neoplásicas expressavam CEA e calcitonina, confirmando o diagnóstico de CMT.

Após o tratamento cirúrgico, a paciente apresentou normalização dos níveis plasmáticos de antígeno carcinoembrionário e, até o momento, não apresenta evidências de recidiva tumoral ou de metástases de ambas as neoplasias tratadas.

Discussão

O carcinoma medular de tireóide é um tumor esporádico ou familiar, classicamente reconhecido por secretar calcitonina. Ele exibe um comportamento clínico variável e seus marcadores (calcitonina e CEA) podem ser identificados na circulação e nas células tumorais³⁸⁻³⁹.

O CMT é alvo de interesse particular, porque apresenta estágios específicos de progressão, que incluem uma fase pré-neoplásica de hiperplasia de células C⁴⁰⁻⁴¹. Também é muito utilizado como modelo de estudo da diferenciação neuroendócrina dos tumores, devido à expressão de marcadores “não-endócrinos”, como o antígeno carcinoembrionário, o que proporciona forte evidência da natureza pluripotencial das células tumorais²⁹.

O considerável aumento na expectativa de vida das pacientes tratadas por câncer de

mama, decorrente de diagnósticos mais precoces e conseqüentemente tratamentos mais efetivos, revela a necessidade de um seguimento clínico amplo das pacientes já tratadas, visando especialmente a detecção precoce de recidivas e metástases. Tal seguimento, no entanto, também deve considerar a possibilidade de uma segunda neoplasia maligna.

No caso apresentado, é importante observar-se que a elevação de CEA ocorreu em fase ainda oculta do carcinoma medular de tireóide, pelo menos sete anos antes do surgimento de um nódulo tireoideano clinicamente detectável. Este dado está de acordo com relatos mais recentes que demonstram que a expressão de CEA, embora menos freqüentemente, pode ocorrer em estádios precoces do CMT⁴².

Também é importante ressaltar que, apesar da identificação de CEA no plasma da paciente e do diagnóstico já em fase clinicamente detectável da neoplasia, não foram observados sinais de recorrência ou de metástases até o momento. No entanto, considera-se que a expressão de CEA associa-se a um prognóstico desfavorável⁴³.

A literatura registra outros exemplos de pacientes que apresentam elevação nas concentrações de CEA, na ausência de malignidades colo-retais, mamárias ou urogenitais e em quem o diagnóstico de carcinoma medular de tireóide foi estabelecido somente meses ou anos mais tarde⁴⁴.

Deste modo, parece adequado preconizar-se a execução de ultrassonografia (US) da tireóide a qualquer paciente tratada por câncer previamente ou não e que apresente uma elevação persistente de CEA, de origem desconhecida.

Se um nódulo de tireóide for observado ao

exame, a pesquisa clínica deverá ser ampliada, através da dosagem de calcitonina sérica e da punção aspirativa por agulha fina guiada por

US. A adoção de tal conduta tornará possível a detecção e o tratamento precoce do carcinoma medular de tireóide.

Abstract

The authors present a case report of a patient that had persistent high serum levels of CEA after the treatment of a breast cancer. There was no evidence of tumor recurrences or metastases. Thirteen years after the treatment, a medullary carcinoma of the thyroid was detected. CEA serum level has been considered important in the follow up of patients with cancer of breast, lung and mainly gastrointestinal and genitourinary. However, it is necessary to consider other diagnostic possibilities in a given patient with persistent CEA high levels, including medullary thyroid carcinoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Pathol 1966; 19: 114-8.
2. Hazard JB, Hawak WA, Grile Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic entity. J Clin Endocrinol Metabol 1959; 31: 163-6.
3. Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS. Medullary thyroid carcinoma. Arch Surg 1989;124:1206-9.
4. Steiner AL, GoodmanAD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia type 2. Medicine 1968; 47:371-409.
5. Rossi RL, Cady B, Weisser WA. Non familial medullary thyroid carcinoma. Ann Surg 1980; 139: 554-60.
6. Moley JF. Medullary thyroid cancer. Surg Clin North Am 1995; 75:405-20.
7. Wells SA, Baylin SB, Gann DS, et al. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. Ann Surg 1978; 188: 377-83.
8. Rougier P, Parmentier C, Laplace A, et al. Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors and treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9:161-9.
9. Mazzaferri EL. Thyroid cancer. In: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Philadelphia; J B Lippincott; 1995. p.354-66.
10. Ball DW, Baylin SB, de Bustros AC. Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Wernwe and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 7th ed. Philadelphia; Lippincott-Raven;1996. p.946-60.
11. Tashjian AJ, Melvin KEW. Medullary carcinoma of the thyroid gland studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts. N Engl J Med 1968; 273:244-8.
12. Tubiana M, Milhuad G, Coutris G, Lacour J. Medullary carcinoma and thyrocalcitonin. Br Med J 1968; 4:87-9.
13. Melvin KEW, Miller HH, Tashjian AH. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. N Engl J Med 1971; 285:1115-20.
14. Sizemore GW, Go VLW. Stimulation tests for diagnosis of medullary thyroid carcinoma. Mayo Clin Proc 1975; 50:53-6.
15. Tashjian AH, Wolfe HF, Voelkel EF. H calcitonin: imunologic assay, cytologic localization and studies on medullary thyroid carcinoma. Am J Med 1974; 56:840-9.
16. Wells SA, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. Ann Surg 1978; 188:139-41.
17. Wells SA, Baylin SB, Gann DS. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. Ann Surg 1978; 188:377-83.
18. White IL, Vimadala SD, Catz B, Van de Velde R, La Ganga T. Occult medullary carcinoma of thyroid: An unusual clinical and pathologic presentation. Cancer 1981; 47:1364-8.
19. Melvin KEW, Tashjian AH, Miller HH. Studies in familial medullary carcinoma. Recent Prog Horm Res 1972; 28:399-460.
20. Hennessey JF, Wells SA, Ontjes DA, Cooper CW. A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39:47-95.
21. Wells SA, Cooper CW, Ontjes DA. Stimulation of thyrocalcitonin secretion by ethanol in patients with medullary thyroid carcinoma: an effect apparently not mediated by gastrin. Metabolism 1975; 24: 1215-9.
22. Rude RX, Singer FR. Comparison of serum calcitonin levels after a one-minute calcium injection ad after injection pentagastrin in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44:980-3.
23. Grauer A, Raue F, Gagel RF. Changing concepts in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 19:613-35.
24. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid disease allows the preoperative calcitonin diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:826-9.
25. Gold P, Freedman SO: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 1964; 121:439-59.
26. Thompson DMP, Kruepy J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc Natl Acad Sci. USA 1969; 64:161-7.
27. Guinan P, Dubin A, Bush I, Alsheik H, Albin RJ. The Cea test in urologic cancer: an evaluation and a review. Oncology 1975; 32:158-68.
28. Laurence DJR, Stevens U, Bettelheim R, et al. Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal, mammary and bronchial carcinoma. Br Med J 1972; 3:605-9.
29. Wells SA, Haagensohn DE, Linchan WM. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. Cancer 1978; 42:1498-503.
30. Reynoso G, Ming Chu T, et al. Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. JAMA 1972; 220:361-5.
31. Ishikawa H, Hamada S. Association of medullary carcinoma of the thyroid with carcinoembryonic antigen. Br J Cancer 1976; 34:111-5.
32. Issacson P, Judd MA. Carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid. Lancet 1976; 2:1016-7.
33. Calmettes C, Paplanche A, Travagli JP, et al. The values of calcitonin and carcinoembryonic antigen in the treatment and management of nonfamilial medullary thyroid carcinoma. Cancer 1983; 51:855-62.
34. Economidou J, Karacoulis P, Manousos ON, Manesis E, Koutras DA. Carcinoembryonic antigen in thyroid disease. J Clin Pathol 1977; 30:878-80.

35. Cox CE, VanVickle J, Froome LC, Mendelsohn G, Baylin S, Wells S. Carcinoembryonic antigen and calcitonin as markers of malignancy in medullary thyroid carcinoma. *Surg Forum* 1979; 30:120-1.
36. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 53:278-85.
37. Redding AH, Levine SN, Fowler MR. Normal preoperative calcitonin levels do not always exclude medullary thyroid carcinoma in patients with large palpable thyroid masses. *Thyroid* 2000; 10:919-22.
38. Tashjian AH, Wolfe HF, Voelkel EF. Human calcitonin: immunologic assay, cytologic localization and studies on medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1974; 56: 840-9.
39. Deftos LJ. Radioimmunoassay for calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *JAMA* 1974; 290:1035-9.
40. Wolfe JH, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973; 289:437-41.
41. Mendelsohn G, Eggleston JC, Weisburger WR, Gann DS, Baylin SB. Calcitonin and histaminase in C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma: a light microscopic and immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1978; 92:35-43.
42. Mendelsohn G, Wells S, Baylin S. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 54:657-662.
43. Lippman SM, Mendelsohn G, Trump DL. The prognostic and biologic significance of cellular heterogeneity in medullary thyroid carcinoma: a study of calcitonin, L-dopa decarboxylase and histaminase. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 54:233.
44. Andry G, Wildschutz T, Chaptratin G, Bonnyns M, Dor P. Elevated CEA in breast cancer patients overlooked medullary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19:305-8.