



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Avaliação do Interesse da Determinação do Ca 15.3 na Prática Clínica

Inês Amaral Neves

Tese para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

Coorientadora: Prof^a. Doutora Sara Monteiro Morgado Dias Nunes

Covilhã, Maio 2012

1. Agradecimentos

Agradeço a disponibilidade e apoio incondicionais do meu Orientador, Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho.

À Professora Doutora Sara Nunes, pelo apoio e colaboração sempre pronta.

Aos meus pais pela muita paciência e apoio.

À Professora Lurdes pela dedicação e carinho de há tantos anos.

À Rita por estar sempre presente nos melhores e piores momentos.

2. Resumo

Introdução: Em pacientes do sexo feminino com cancro da mama, o Ca 15.3 é amplamente pedido, sendo especialmente usado como indicador de prognóstico e no *follow-up* de doentes tratadas ou em tratamento.

Objetivos: O objetivo principal desta investigação é conhecer em que situações tem sido pedido o Ca 15.3 no Centro Hospitalar Cova da Beira, no sentido de se tirarem conclusões de forma a melhorar a rentabilidade e a utilização deste marcador tumoral.

Materiais e Métodos: Foram consultados 1704 processos correspondentes a todos os doentes a quem foi requisitada a determinação do Ca 15.3, entre os anos de 2007 e 2008 (período de 21 meses). Foi realizado o estudo das variáveis: sexo; idade; valor sérico do Ca 15.3 no primeiro registo; valores séricos dos marcadores CEA e Ca 125; resultados histológicos; diagnóstico principal atribuído a cada paciente e contextos em que foram pedidas as determinações do valor sérico do Ca 15.3. O estudo incluiu análise estatística descritiva e comparativa.

Resultados: Foram observados 1704 casos num total de 2081 determinações do Ca 15.3. Foram pedidos 985 valores séricos, cuja média foi de 22,1 U/ml, e 708 valores séricos, cuja média foi de 29,15 U/ml, para o ambulatório e internamento, respetivamente. Dos 1704 casos analisados, 73% foram do sexo feminino e 27% do masculino; 9,6% foram de cancro da mama, cuja média foi de 37,43 U/ml; 6,9% de cancro do cólon-retos, cuja média foi de 20,94 U/ml; 2,6% de cancro gástrico, cuja média foi de 16,65 U/ml; 2,3% de cancro pulmonar, cuja média foi de 72,15 U/ml; 2,3% foram de cancro hepático, cuja média foi de 61,61 U/ml; 0,8% de cancro do endométrio, cuja média foi de 48,71 U/ml; 0,6% de cancro pancreático, cuja média foi de 42,13 U/ml; 0,6% de cancro da próstata, cuja média foi de 31,59 U/ml; 65% dos casos apresentou doença benigna, cuja média foi de 21,13U/ml e 9,15% realizaram biópsia que serviu de orientação para o diagnóstico. Quando o Ca 15.3 foi associado ao CEA e ao Ca 125, 43,4% dos casos apresentou valores normais. As médias dos valores séricos foram muito variáveis em função da idade dos grupos etários, destacando os grupos com idades mais elevadas.

Conclusão: Os nossos resultados revelaram que o Ca 15.3 apresentou uma baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das várias patologias nas quais o marcador foi pedido muito frequentemente. Sugerimos, assim, que no Hospital Universitário da Cova da Beira este marcador só deve ser usado em conformidade com as recentes *Guidelines*.

Palavras-Chave: Ca 15.3, valor sérico, cancro da mama, patologias benignas e malignas.

3. Abstract

Background: In female patients with breast cancer, the Ca 15.3 is widely used, being especially requested as a prognostic indicator and in the follow-up of patients treated or in treatment.

Objective: To determine in which situations the Ca 15.3 has been requested, so that it could be possible to improve the usefulness of this tumor marker in clinical practice and the best way of using it, in Hospital Universitário da Cova da Beira.

Materials and Methods: 1704 clinical processes, corresponding to all patients who were asked to determine the Ca 15.3, were consulted between the years 2007 and 2008 (21 months). The variables studied were: sex; age; serum value of Ca 15.3 in its first register; serum values of CEA and CA 125 marker; histopathology results; primary diagnosis of each patient and which context were the diagnostic tests, were requested. This analysis included descriptive, comparative and inferential statistics.

Results: 1704 cases were observed in a total of 2081 determinations of the Ca 15.3. 985 serum analysis were asked in consultation (the average of Ca 15.3 serum values was 22,1 U/ml) and 708 in hospitalization (29,15 U/ml). In the 1704 cases: 73% were female patients and 27% were male patients (22,05 U/ml e 21,94 U/ml); 164 (9,6%) were breast cancer (37,43 U/ml); 118 were colon-rectal cancer (20,94 U/ml); 45 were stomach cancer (16,65U/ml); 39 were lung cancer (72,15 U/ml); 14 endometrial cancer (48,71 U/ml); 11 hepatic cancer (61,61 U/ml); 10 pancreatic cancer (42,13 U/ml); 10 were prostate cancer (31,59 U/ml); 1107 had benign pathologies (21,13U/ml) and 9,15% had histological result for diagnosis guidance. When the Ca 15.3 was asked with the CEA and the Ca 125, 43,4% revealed normal values . As the age in the various age groups rises, averages of the serum values became more unequal (29,27 U/ml at the age group of 70-79 years, 34,28 U/ml of the 80-89 years and 25,31 of 90-109 years).

Conclusion: Our results revealed that the utilization of the tumor marker Ca 15.3 has a low specificity and sensibility in the diagnostic of many pathologies for which it is not recommended in the latest Guidelines. This prove suggests that, in the Hospital Universitário da Cova da Beira, where the Ca 15.3 has been very often asked for the diagnosis of many pathologies, it should be used according to the latest Guidelines, in the follow-up of breast cancer patients treatment.

Key words: Ca 15.3, serum value, breast cancer, benign and malignant pathologies.

4. Índice

1. Agradecimentos	iii
2. Resumo	v
3. Abstract	vii
4. Índice	ix
5. Lista de tabelas	xi
6. Lista de Acrónimos	xiii
7. Introdução	15
7.1 Objetivos	15
8. Materiais e Métodos	16
9. Resultados	21
10. Discussão	30
11. Conclusão	35
12. Referências Bibliográficas	36
13. Anexos	
13.1. Anexo 1	40
13.2. Anexo 2	44
13.3. Anexo 3	46
13.4. Declaração de Aceitação de Orientação de Trabalho de Mestrado	48
13.5. Declaração de Aceitação de Coorientação de Trabalho de Mestrado	49
13.6. Autorização do Núcleo de Investigação do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.	50

5. Lista de Tabelas

Tabela nº.1:	página 21
Tabela nº.2:	página 22
Tabela nº.3:	página 23
Tabela nº.4:	página 24
Tabela nº.5:	página 26
Tabela nº. 6:	página 28
Tabela nº.7:	página 29

6. Lista de Acrónimos

Ca 15.3 : Antígeno de hidratos de carbono 15.3

Sist.: Sistema

D.: Doença

CHCB: Centro Hospitalar Cova da Beira

MUC-1: Mucina MUC-1

Ca: Cancro

GDH: Grupo de Diagnósticos Homogéneos

CEA: Antígeno Carcino embrionário

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ASCO: American Society of Clinical Oncology

7. Introdução

Os marcadores tumorais serológicos podem ser utilizados para diagnóstico, orientação da terapêutica, prognóstico, avaliação da resposta à terapêutica e para o seguimento de doentes na deteção precoce de recidivas neoplásicas. No entanto, têm muitas limitações como indicadores de diagnóstico. O ideal seria que fossem utilizados como “o teste para o cancro”, em que o marcador só se apresentaria alterado em casos de malignidade e os níveis quantitativos correlacionar-se-iam com o estadiamento e com a resposta ao tratamento. Como tal, o marcador sérico ideal será aquele com mais sensibilidade e especificidade para cada patologia neoplásica maligna, na sua deteção precoce⁴. Não existem marcadores tumorais que correspondam a este perfil ideal, pelo que devem ser usados com a prudência necessária para uma boa prática clínica, ou seja, devem ser seguidas as atuais *Guidelines*, para uma melhoria das decisões médicas, de forma a obterem-se resultados clínicos e melhor qualidade de vida em doentes oncológicos⁵.

O Ca 15.3 tem sido o marcador tumoral serológico mais usado na avaliação do cancro da mama¹. Foi descoberto por volta dos anos 80 através do desenvolvimento da tecnologia de anticorpos monoclonais. Este marcador é uma glicoproteína do tipo mucínico de alto peso molecular expressa na superfície luminal e nas membranas apicais da maioria dos tecidos epiteliais secretores, tais como: tecido glandular e ductal brônquico, mamário, pancreático, prostático e uterino; epitélios glandulares das superfícies gástrica, intestinal e vesical.

É codificado pelo gene MUC-1 e tem vindo a ser quantificado e caracterizado através do desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra extratos purificados de uma fração isolada de membrana originária do carcinoma da mama (DF3) e contra membrana de globina da gordura do leite materno (115D8)²⁷.

O marcador tumoral, um antigénio, é detetado aquando de numerosas alterações carcinogéneas nos hidratos de carbono das mucinas (glicosilação alterada), com consequente sobre produção aberrante destas em tecidos epiteliais neoplásicos, especialmente em adenocarcinomas^{2,3,11,20,21}.

O Ca 15.3 tem sido usado na prática clínica no seguimento dos doentes já tratados de cancro da mama, no sentido da deteção mais precoce das recidivas. No entanto, o interesse do Ca 15.3 para deteção das recorrências do cancro da mama não parece ser consensual entre os vários autores, embora continue a ser utilizado na maioria das instituições dedicadas ao tratamento do cancro da mama¹². Não tem sido descrita utilidade clínica na determinação do Ca 15.3 em outras patologias, para além do cancro da mama.

Atualmente, tem sido referido que existe um pedido inapropriado de marcadores para diagnóstico e deteção, em que muitas das vezes aparecem valores alterados, levando a um

estudo posterior desnecessário, devido à taxa elevada de falsos-positivos; no caso do Ca 15.3, para além de este se apresentar positivo para o cancro da mama, também se revela alterado, por exemplo, no cancro pulmonar, mieloma, cancro do ovário, colite intestinal, hepatites, patologia dermatológica^{4,5}.

7.1. Objetivos:

Os objetivos deste trabalho de investigação foram:

1. Conhecer a frequência de pedidos do marcador serológico Ca 15.3 num Hospital Universitário (Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã, Portugal);
2. Avaliar as circunstâncias clínicas em que foi solicitada a determinação do Ca 15.3;
3. Correlacionar os valores de Ca 15.3 obtidos com o principal diagnóstico clínico efectuado ao doente;
4. Retirar conclusões que possam conduzir a uma melhor rentabilidade da utilização do marcador tumoral Ca 15.3 no Centro Hospitalar Cova da Beira.

8. Materiais e Métodos

Foi realizada uma investigação retrospectiva com consulta de processos clínicos de doentes do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), entre os anos de 2007 e 2008 (período de 21 meses, de 1 de Janeiro de 2007 a 12 de Setembro de 2008), a quem foi solicitada a determinação dos níveis séricos do marcador Ca 15.3, efetuados no Laboratório de Patologia Clínica deste mesmo Centro Hospitalar.

De acordo com os registos do Laboratório de Patologia Clínica do CHCB, foram solicitadas 2081 determinações do marcador Ca 15.3 das quais foram analisadas 1704 no total.

Nos 1704 processos clínicos consultados, foram selecionados para análise, o ano em que foi determinado o Ca 15.3, o número de determinações, a circunstância do pedido (Ambulatório/Consulta, Serviço de Urgência ou Internamento), o sexo, a idade, o diagnóstico clínico principal, o valor do Ca 15.3 à data do diagnóstico e o principal diagnóstico. Foi valorizada também a existência de um diagnóstico histológico e a análise dos marcadores CEA, Ca 125.

Foi considerado para cut-off de valor normal do Ca 15.3, o valor referência do laboratório de Patologia Clínica do CHCB: 25 U/ml. Para o CEA o cut-off de valor normal foi de 3,40 U/ml e para o Ca 125 de 35,00 U/ml.

Este estudo mereceu a aprovação da Comissão de Ética do CHCB e a informação clínica dos doentes foi obtida através da consulta dos processos clínicos de arquivo e da informação constante no Sistema de Apoio ao Médico (SAM) da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), IP.

Para o tratamento estatístico dos dados, utilizou-se o *software* SPSS 19.0 e o programa informático MS Excel 2007. Os procedimentos de análise dos dados incluíram, numa primeira fase, a estatística descritiva e, posteriormente, a estatística inferencial. Tendo em conta que a maior parte das variáveis em estudo eram de natureza qualitativa, recorreu-se à análise de tabelas de contingência e ao teste do qui-quadrado para o estudo de relações de dependência entre as variáveis. O recurso aos testes de hipóteses permitiu averiguar a existência de diferenças estatisticamente significativas no que respeita às variáveis quantitativas, com um nível de significância que se fixou em 0,05.

Por comodidade de análise, agruparam-se as idades dos doentes em 6 grupos etários: 0-49 anos (198 casos), 50-59 anos (261 casos), 60-69 (307 casos), 70-79 anos (422 casos), 80-89 anos (416 casos), 90-109 anos (101 casos).

Destes 1704 doentes, apenas 196 realizaram biópsia que acompanhou o pedido do marcador Ca 15.3; 100 casos revelaram-se benignos e 96 casos malignos.

Também por comodidade de análise, os diversos diagnósticos efetuados foram agrupados em 25 categorias com um critério de agrupamento em patologias com mais de 9 casos encontrados (Figura 1). Foram feitos grupos de dez Patologias Malignas: Cancro Cólon-Reto (118 casos), Cancro do Endométrio (14 casos), Cancro do Estômago (45 casos), Cancro Hepático (11 casos), Cancro da Mama (164 casos), Cancro não localizado (21 casos), Cancro do Pâncreas (10 casos), Cancro da Próstata (10 casos), Cancro do Pulmão (39 casos), Outros Cancros (40 casos: Cancros da Bexiga, do Baço, do Encéfalo, do Esófago, do Ovário, da Pele, da Pleura, das Vias Biliares).

Os grupos de Patologias Benignas são quinze: Doença do Aparelho Digestivo (201 casos, sendo os mais frequentes: 83 de doença Cólon-Retal, 51 de Doença Gástrica), Doença do Aparelho Respiratório (171 casos: 69 Pneumonias e 32 de DPOC), Doença Cardiovascular (100 casos), Doença Endócrina (66 casos), Doença Infeciosa (44 casos), Doença Músculo-Esquelética (36 casos), Doença da Pele, Mama, Tecido Conjuntivo (13 casos), Doença Psiquiátrica (41 casos), Doença do Rim e Aparelho Urinário (23 casos), Doença do Sangue, Tecido Hemopoiético, Sistema Linfático (91 casos), Doença do Sistema Hepatobiliar e Pâncreas (105 casos, destacando: 66 de doença hepática crónica), Doença Sistema Imunitário (89 casos), Doença do Sistema Nervoso Central (127 casos: 30 de Esclerose Múltipla, 23 de Doença Vasculiar Cerebral). Foram ainda feitos dois grupos não reveladores de patologia, Outros Diagnósticos (27 casos) e Sem diagnóstico (99 casos).

Nem sempre foi possível conhecer com exatidão o diagnóstico principal com registo pelo GDH, devido ao défice de dados nos processos clínicos do SAM.

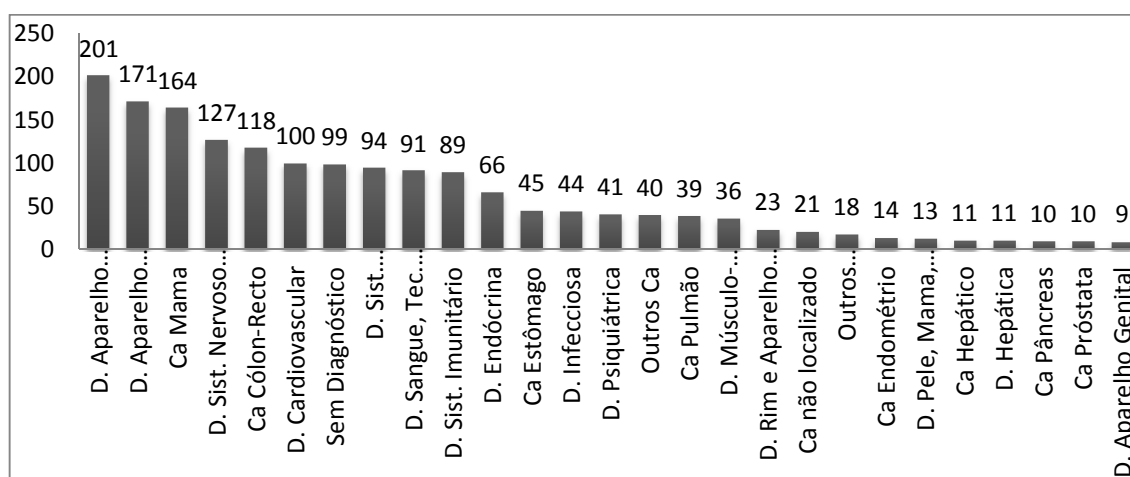


Figura nº.1: Nº. total de cada Diagnóstico Principal atribuído.

9. Resultados

Foram recolhidos dados de 1704 pacientes num período de dois anos, 2007 e 2008 (21 meses, 1 de Janeiro de 2007 a 12 de Setembro de 2008); houve 985 pedidos em consulta externa, 708 pedidos em internamento, e ainda 11 no serviço de urgência. Destes 1704 processos vistos, 1238 são do sexo feminino e 466 do sexo masculino. As médias das idades foram de 68,9 anos (intervalo de 17-99 anos) e 70,6 anos (intervalo entre 24-100 anos), sexo feminino e sexo masculino, respetivamente.

Num total de 1716 determinações que corresponderam a 1,01 determinações por doente, sendo que, em doentes com mais que uma determinação, foi considerada a primeira determinação ou a que acompanhou a biópsia.

Na tabela 1 e anexo 1, são mostradas em que circunstâncias foram pedidas as análises do marcador Ca 15.3 em relação com os principais diagnósticos efetuados.

Nesta análise, observa-se que a maioria dos pedidos foi feita no âmbito da consulta externa, com 985 pedidos do marcador, sendo mais significativo (com percentagem da totalidade dos casos superior a 7%) nos casos de cancro da mama (153 casos versus (vs.) 11 no internamento), doença do aparelho digestivo (117 casos vs. 83 de internamento), sem diagnóstico (77 casos vs. 0 de internamento) doença do sistema imunitário (73 casos vs. 16 de internamento), cancro cólon-retos (72 casos vs. 45 no internamento) - ver tabela 1.

A nível dos internamentos foram feitos 708 pedidos de análise, sendo que os casos mais significativos foram na doença do aparelho respiratório (103 casos vs. 68 de consulta), doença do aparelho digestivo (83 casos), doença neurológica (D. Sist. Nervoso Central: 76 casos vs. 51 de consultas), doença hematológica (D. Sangue, Tec. Hematopoiético, Sist. Linfático: 54 casos vs. 37 de consultas) e doenças cardiovasculares (52 casos vs. 47 de consultas) - ver tabela 1.

Relativamente à diferença entre os sexos, no sexo feminino observa-se um maior número de consultas com pedido de determinação do valor sérico do marcador Ca 15.3, nos casos de cancro da mama (15,5% do total de pedidos) e de doença do aparelho digestivo (9,7%); a nível dos pedidos no internamento, a maioria dos pedidos é feita quando o diagnóstico principal atribuído é principalmente benigno (doenças dos aparelhos digestivo (8,9%), respiratório (8,2%), cardiovasculares (5,8%) e do sistema nervoso central (8,8%)) - ver anexo 1.

No sexo masculino, a maioria dos pedidos foi feita aquando dos seguintes diagnósticos: cancro do cólon-retos, doenças do aparelho respiratório e do sistema hepatobiliar e pâncreas

(com, respetivamente, as percentagens num total de pedidos do marcador tumoral sérico: 2,5%, 6,4%, 3,1%) - ver anexo 1.

Fazendo a análise das médias calculadas dos valores séricos do marcador Ca 15.3, tendo em conta a circunstância dos pedidos e o sexo, observámos os seguintes resultados:

- as médias dos pedidos da consulta foram: no sexo feminino, 22,05 U/ml, no sexo masculino, 21,94 U/ml, média das médias, 22,10 U/ml;

- as médias de internamento foram: no sexo feminino, 30,20 U/ml, no sexo masculino, 26,79 U/ml, média das médias, 29,15 U/ml;

- relativamente ao sexo feminino as médias de Ca 15.3 com níveis aumentados no contexto de consulta, foram encontradas no cancro do endométrio (48,57 U/ml), no cancro da mama (28,39U/ml) e cancro do pulmão (33,12U/ml); no contexto de internamento: cancro do endométrio (48,85 U/ml), cancro hepático (27,18 U/ml), cancro da mama (163,3 U/ml), cancro não localizado (48,59 U/ml), cancro do pâncreas (50,62 U/ml), cancro do pulmão (231,64 U/ml) e outros cancros (39,02 U/ml);

- relativamente ao sexo masculino em consulta, os valores aumentados apresentaram-se no cancro hepático (52,03 U/ml), cancro da próstata (33,26 U/ml), doença do aparelho respiratório (28,34 U/ml), doença do sangue, tecido hematopoiético e sistema linfático (26,55 U/ml) e doença do sistema hepatobiliar e pâncreas (27,36 U/ml). No contexto de internamento, os valores aumentados surgiram no cancro hepático (79,19 U/ml), cancro do pâncreas (53,31 U/ml), cancro do pulmão (37,58 U/ml), cancro da próstata (31,41 U/ml), doença do aparelho respiratório (25,27 U/ml), doença do sangue, tecido hematopoiético e sistema linfático (26,00 U/ml), outros cancros (45,08 U/ml) e sem diagnóstico (30,31 U/ml).

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

Tabela n.º 1: Contextos de seguimento dos 1704 casos em que são pedidas as análises ao marcador Ca 15.3 e que diagnósticos levaram a tal seguimento médico, por género (M/F) (exceto casos do Serviço de Urgência):

Diagnóstico Principal	Consulta			Internamento		
	Nº total	F	M	Nº total	F	M
Ca Cólon-Reto	72	52	20	45	27	18
Ca Endométrio	7	7	0	7	7	0
Ca Estômago	25	16	9	20	18	2
Ca Hepático	2	0	2	9	2	7
Ca Mama	153	153	0	11	11	0
Ca não localizado	8	8	0	13	8	5
Ca Pâncreas	3	2	1	7	6	1
Ca Próstata	1	0	1	9	0	9
Ca Pulmão	16	5	11	22	8	14
D. Aparelho Digestivo	117	96	21	83	63	20
D. Aparelho Respiratório	68	29	39	103	58	45
D. Cardiovascular	47	34	13	52	41	11
D. Endócrina	35	27	8	30	26	4
D. Infeciosa	23	17	6	20	9	11
D. Músculo-Esquelética	23	17	6	13	7	6
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	8	7	1	5	3	2
D. Psiquiátrica	25	20	5	15	13	2
D. Rim e Aparelho Urinário	5	5	0	18	15	3
D. Sangue, Tec. Hematopoiético, Sist. Linfático	37	28	9	54	33	21
D. Sist. Hepatobiliar e Pâncreas	56	44	12	49	27	22
D. Sist. Imunitário	73	54	19	16	12	4
D. Sist. Nervoso Central	51	36	15	76	62	14
Outros Ca	14	10	4	26	17	9
Outros Diagnósticos	22	11	11	5	5	0
Sem Diagnóstico	94	77	17	0	0	0
Totais	985	755	230	708	478	230

Destes 1704 doentes, apenas 196 realizaram biópsia na altura em que lhes foi solicitada a determinação do Ca 15.3. Em 100 casos, foi diagnosticada patologia não oncológica e, em 96 casos, patologia maligna.

Tabela nº.2: Resultados das biópsias realizadas nos 196 casos.

	Frequência	% dos 1704 casos
Estômago	35	2,1
Ca Cólon-Reto	34	2,0
Cólon-Reto	31	1,8
Pulmão	14	0,8
Ca Pulmão	13	0,8
Ca Mama	12	0,7
Ca Estômago	7	0,4
Leucemia	5	0,3
Linfoma	5	0,3
Ca Bexiga	3	0,2
Duodeno	3	0,2
Mieloma Múltiplo	3	0,2
Adenopatia de origem desconhecida	2	0,1
Ca Pleura	2	0,1
Tiróide	2	0,1
Ca de origem desconhecida	1	0,1
Ca Endométrio	1	0,1
Ca Esófago	1	0,1
Ca não localizado	1	0,1
Ca Ovário	1	0,1
Ca Pâncreas	1	0,1
Ca Próstata	1	0,1
Ca Trompa	1	0,1
Ca Vesícula Biliar	1	0,1
Endoarterite	1	0,1
Endométrio	1	0,1
Esófago	1	0,1
Lipoma	1	0,1
Medula Óssea	1	0,1
Músculo	1	0,1
Ósseo	1	0,1
Osteomielite	1	0,1
Pâncreas	1	0,1
Pele	1	0,1
Pólipo Faríngeo	1	0,1
Sarcoma	1	0,1
Shwannoma	1	0,1
Vasculite	1	0,1
Vesícula Biliar	1	0,1

Na tabela nº.2, foi possível observar os resultados das 196 biópsias registadas. Destacam-se os resultados histológicos dos cancros cólon-reto, mama e pulmão, e os resultados benignos do estômago, cólon-reto e pulmão.

Para que seja possível observar-se a importância destas biópsias no total dos 1704 casos, a tabela nº.3 mostra quais os diagnósticos atribuídos a cada sexo, confirmados ou não por biópsia. É possível ver-se que os diagnósticos com recurso a biópsia foram mais frequentes no sexo feminino com 6,22% do total de diagnósticos feitos. O número de biópsias com resultado de doença benigna do aparelho digestivo (maioritariamente gastrite crónica não atrofica) é superior às associadas ao diagnóstico de cancro do cólon-reto (adenocarcinomas do cólon e reto). No sexo masculino, as biópsias malignas do cólon-reto são as mais frequentes.

Tabela nº.3: Diagnósticos realizados com biópsias realizadas e os diagnósticos realizados sem biópsia na altura do pedido do Ca 15.3, por Género.

Diagnósticos	Com Biópsia		Sem Biópsia	
	F (%)	M (%)	F (%)	M (%)
D. Aparelho Digestivo	29 (1,70)	10 (0,57)	130 (7,63)	34 (1,99)
Ca Cólon-Reto	18 (1,06)	12 (0,70)	60 (3,52)	27 (1,58)
Ca Mama	12 (0,70)	-	152 (8,92)	-
D. Hematológica	9 (0,53)	7 (0,41)	52 (3,05)	23 (1,35)
Ca Estômago	7 (0,41)	0	26 (1,53)	11 (0,65)
D. Aparelho Respiratório	7 (0,41)	5 (0,29)	80 (4,69)	79 (4,64)
Outros Ca	6 (0,35)	4 (0,23)	21 (1,23)	9 (0,53)
Ca Pulmão	4 (0,23)	8 (0,47)	9(0,53)	18 (1,06)
D. Sist. Imunitário	3 (0,18)	1 (0,06)	63 (3,70)	22 (1,29)
Ca não localizado	2 (0,12)	0	14 (0,82)	5 (0,29)
D. Sist. Hepatobiliar e Pâncreas	2 (0,12)	0	69 (4,05)	34 (1,99)
D. Sist. Nervoso Central	2 (0,12)	0	96 (5,63)	29 (1,70)
Ca Endométrio	1 (0,06)	0	13 (0,76)	0
Ca Pâncreas	1 (0,06)	0	7 (0,41)	2 (0,12)
D. Endócrina	1(0,06)	0	53 (3,11)	12 (0,70)
D. Músculo-Esquelética	1 (0,06)	1 (0,06)	23 (1,35)	11 (0,65)
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	1 (0,06)	0	9 (0,53)	3 (0,18)
Ca Hepático	0	0	2 (0,12)	9 (0,53)
D. Cardiovascular	0	0	76 (4,46)	24 (1,41)
D. Infecciosa	0	1(0,06)	26 (1,53)	17 (1,00)
D. Psiquiátrica	0	0	34 (1,20)	7 (0,41)
D. Rim e Aparelho Urinário	0	0	20 (1,17)	3 (0,18)
Ca Próstata	-	1(0,06)	-	9 (0,53)
Totais	106 (6,22)	50 (2,93)	1035 (70,7)	388(22,8)

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

Em 93,5 % dos casos apresentados na tabela nº.3, o pedido do marcador Ca 15.3 não foi acompanhado de realização de biópsia orientadora dos diagnósticos principais.

Os diagnósticos maioritariamente feitos sem diagnóstico histológico, são as doenças benignas dos aparelhos digestivo e respiratório (7,63% no sexo feminino e 4,64% no sexo masculino). Dos diagnósticos malignos é o cancro cólon-reto o mais comprovado por biópsia (1,06 %), seguido de cancro da mama (0,70%) e cancro de pulmão (0,70%).

Relativamente aos casos com biópsia orientadora do diagnóstico (106 do sexo feminino e 50 do sexo masculino), foram calculadas as médias dos valores séricos do marcador de Ca 15.3 em cada patologia (tabela nº. 4).

Tabela nº. 4: Médias dos valores séricos do Ca 15.3 nos casos com biópsia realizada, em cada diagnóstico. (%): percentagem no total dos 1704 casos.

Diagnósticos com biópsia realizada	Sexo feminino (%)	Média do Ca 15.3 no sexo F (U/ml)	Sexo masculino (%)	Média do Ca 15.3 no sexo M (U/ml)	Médias totais (U/ml)
D. Aparelho Digestivo	29 (1,70)	18,95	10 (0,57)	24,61	21,78
Ca Cólon-Reto	18 (1,06)	21,23	12 (0,70)	22,69	21,56
Ca Mama	12 (0,70)	178,40	-	-	178,40
D. Hematológica	9 (0,53)	25,09	7 (0,41)	26,87	25,98
Ca Estômago	7 (0,41)	17,48	0	-	17,48
D. Aparelho Respiratório	7 (0,41)	23,13	5 (0,29)	25,18	24,16
Outros Ca	6 (0,35)	51,26	4 (0,23)	49,32	50,29
Ca Pulmão	4 (0,23)	361,24	8 (0,47)	36,89	199,06
D. Sist. Imunitário	3 (0,18)	21,05	1 (0,06)	17,65	19,35
Ca não localizado	2 (0,12)	16,58	0	-	16,58
D. Sist. Hepatobiliar e Pâncreas	2 (0,12)	19,45	0	-	19,45
D. Sist. Nervoso Central	1 (0,06)	14,22	1 (0,06)	15,90	15,06
Ca Endométrio	1 (0,06)	53,24	0	-	53,24
Ca Pâncreas	1 (0,06)	48,66	0	-	48,66
D. Endócrina	1(0,06)	22,20	0	-	22,20
D. Músculo-Esquelética	1 (0,06)	18,29	1 (0,06)	15,13	16,71
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	1 (0,06)	22,54	0	-	22,54
D. Infecciosa	0	-	1(0,06)	29,79	29,79
Ca Próstata	-	-	1(0,06)	11,46	11,46
Totais / média total	106	54,88	50	26,82	34,27

Analisando a tabela nº.4, foi possível observar-se que as médias totais do valor sérico apresentaram-se alteradas nos diagnósticos de cancro da mama (178,40 U/ml), doença hematológica (25,98 U/ml), outros cancros (50,29 U/ml), cancro do pulmão (199,06 U/ml), cancro do endométrio (53,24 U/ml), cancro do pâncreas (48,66 U/ml), doença infecciosa (29,79 U/ml).

As médias do valor sérico de diagnósticos com biópsia, no sexo feminino, encontraram-se alteradas nos casos de cancro da mama (178,4 U/ml), doença hematológica (25,09 U/ml), outros cancros (51,26 U/ml), cancro do pulmão (36,24 U/ml), cancro do endométrio (53,24 U/ml) e cancro do pâncreas (48,66 U/ml). Nos casos do sexo masculino, as médias alteradas revelaram-se nos diagnósticos de doença hematológica (26,87 U/ml), outros cancros (49,32 U/ml), cancro do pulmão (36,89 U/ml) e doença infecciosa (27,79 U/ml).

Na tabela nº. 5, das 1704 análises do marcador Ca 15.3, 527 foram consideradas alteradas (valores séricos acima de 25.00 U/ml) com uma média de 43,2 U/ml. Foram consideradas dentro do limite da normalidade em 1178 doentes. É evidenciada a análise do Ca 15.3 por sexos e diagnóstico. Através do cálculo da média, num total dos 1704 casos, o valor do marcador tumoral sérico foi, no sexo feminino de 30,0 U/ml, de 23,4 U/ml no sexo masculino e a média das médias foi de 29,2 U/ml.

Nos 1704 casos, a média calculada mais elevada foi encontrada no cancro do pulmão (72,15 U/ml), (sendo mesmo a média mais elevada no sexo feminino, 155,34 U/ml). O segundo valor mais elevado apresentou-se no cancro hepático com uma média de valor sérico, nos seus 11 casos, de 61,61 U/ml.

Nas patologias benignas foi raro encontrar-se um valor acima do normal (maior que 25 U/ml); no entanto, surgiram na doença de aparelho respiratório (média de 26,79 U/ml no sexo masculino) e nas doenças do sangue, tecido hematopoiético e sistema linfático (grupo patológico que inclui patologia hematológica maligna, leucemias e linfomas, com médias de 29,40 U/ml e 31,10U/ml), valores alterados. Também as doenças hepatobiliares apresentaram o Ca 15.3 alterado, mas menos significativo, com uma média de 25,56 U/ml.

Nas patologias malignas, no sexo feminino, as médias mais elevadas encontraram-se no cancro do pulmão, no cancro do endométrio, e no cancro do pâncreas com os valores de 155,34 U/ml, 48,71 U/ml, 43,21 U/ml, respetivamente. No sexo masculino, evidenciou-se o cancro hepático, o cancro do pâncreas e o cancro da próstata com os valores de 69,26 U/ml, 37,78U/ml e 31,59 U/ml, respetivamente.

Nos 1704 casos, as médias mais elevadas foram, como se pode concluir, do cancro do pulmão, cancro hepático, cancro do endométrio, cancro do pâncreas (72,15 U/ml, 61,61U/ml, 48,71U/ml e 42,13 U/ml, respetivamente), correspondendo também às mais elevadas nos dois sexos.

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

A nível percentual, os resultados mais evidentes foram: os da doença do aparelho digestivo com 11,8% dos 1704 casos e com 11,2% dos 527 casos com o marcador alterado; os da doença do aparelho respiratório com 10% dos pedidos e 10,2% dos valores alterados; os do cancro da mama com 9,6% (164 casos) e com 10,8% dos valores alterados; os da doença do sistema nervoso central com 7,4% dos pedidos e apenas 4,60% do marcador alterado; os do cancro do cólon reto com 6,9% dos pedidos e com 5,9% dos valores alterados (ver anexo 2).

Tabela n.º. 5: Médias dos valores (U/ml) do marcador Ca 15.3 gerais e em cada género. Legenda: % de A: percentagem de valores do Ca 15.3 alterados no próprio diagnóstico. N.º F ou M: número de casos em cada diagnóstico de cada género.

Diagnósticos	% de A e Média CA 15.3 A	Média	Média sexo F	N.º F	Média sexo M	N.º M	Valor máximo - Valor mínimo	
Ca Pulmão	51%	100,6	72,15	155,34	13	30,55	26	1120,00 - 25,71
Outros Ca	58%	77,76	35,11	33,69	27	38,71	13	137,00 - 25,59
Ca Hepático	64%	75,08	61,61	27,18	2	69,26	9	318,00 - 30,09
Ca Mama	35%	68,16	37,43	37,43	164	-	-	1557,00 - 25,13
Ca não localizado	38%	60,32	30,75	35,57	16	15,34	5	143,50 - 31,99
Ca Pâncreas	60%	54,28	42,13	43,21	8	37,78	2	36,97 - 25,89
Ca Próstata	60%	41,61	31,59	-	-	31,59	10	59,34 - 28,24
D. Aparelho Respiratório	32%	41,06	24,65	21,42	87	26,79	84	154,60 - 25,04
Ca Endométrio	93%	40,65	48,71	48,71	14	-	-	76,85 - 25,39
D. Sangue Hematológica	41%	35,40	24,91	24,30	61	26,17	30	152,10 - 25,02
Outros Diagnósticos	22%	35,37	20,92	19,35	16	23,02	11	52,72 - 6,24
D. Sist. Nervoso Central	19%	35,12	19,48	20,21	98	16,87	29	65,97 - 25,12
D. Cardiovascular	26%	34,22	21,22	20,82	75	22,45	25	106,30 - 25,50
D. Aparelho Digestivo	29%	34,05	21,48	21,19	159	22,52	42	60,15 - 25,29
D. Psiquiátrica	15%	33,76	18,75	18,28	34	21,07	7	39,45 - 27,19
Ca Cólon-Reto	27%	32,34	20,94	21,72	78	19,50	39	53,74 - 25,10
D. Sist. Imunitário	29%	31,70	20,40	20,84	66	19,25	23	46,12 - 25,19
D. Sist. Hepatobiliar e Pâncreas	38%	31,56	22,40	20,78	71	25,56	34	66,21 - 25,32
Ca Estômago	16%	31,21	16,65	15,68	34	19,64	11	38,11 - 27,55
D. Infeciosa	43%	29,57	21,48	23,32	26	18,57	18	37,30 - 25,16
D. Rim e Aparelho Urinário	44%	29,20	22,83	23,13	20	20,85	3	29,59 - 25,72
D. Músculo-Esquelética	19%	28,33	18,48	19,10	24	17,25	12	29,83 - 25,30
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	23%	27,33	18,83	18,92	10	18,56	3	28,61 - 25,20
D. Endócrina	24%	20,98	19,81	20,15	54	19,06	12	58,11 - 25,11

Associados ao pedido do marcador Ca 15.3, nos 1704 casos observados, foram também pedidos 1244 valores séricos de Ca 125 (212 com valores alterados acima de 35.00 U/ml, e 1032 valores normais) e 1643 valores séricos de CEA (384 valores acima de 3,40 U/ml, e 1259 valores dentro da normalidade).

A tabela nº. 6 mostra que, na maioria das vezes, os três marcadores encontraram-se normais (580 casos). Quando isto não aconteceu, observaram-se mais casos em que só o Ca 15.3 se encontra alterado (283 casos). Destacou-se o caso do cancro da mama com 25 % dos 164 casos; o cancro do endométrio com 50% dos seus casos; cancro hepático com 27% dos seus casos; outros cancros com também 27% dos casos e a doença infecciosa com 27%.

Nas situações em que mais do que um marcador se encontrou alterado, evidenciou-se o cancro do endométrio com 7 casos de alteração do Ca 125 e Ca 15.3, ou seja, em 42%. No cancro hepático, em 36% dos casos, os marcadores CEA e Ca 15.3 encontraram-se alterados, tal como no cancro do pâncreas com um total de 20% dos seus casos e no cancro do pulmão com 15%.

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

Tabela nº. 6: Legenda: Ca125 N/A / CEA N/A / Ca 15.3 N/A (N: valor do marcador dentro da normalidade padrão (Ca 125 = 35,00 U/ml; CEA = 3,40 U/ml; Ca 15.3 = 25,00 U/ml); A: valor alterado).

	A/A/A	A/N/A	A/A/N	A/N/N	N/A/A	N/N/A	N/A/N	N/N/N
Ca Cólon-Reto	2 1%	3 2%	6 5%	2 1%	8 6%	17 14%	21 17%	45 38%
Ca Endométrio	0 0%	6 42%	1 7%	0 0%	0 0%	7 50%	0 0%	0 0%
Ca Estômago	0 0%	2 4%	1 2%	4 8%	1 2%	4 8%	9 20%	15 33%
Ca Hepático	0 0%	0 0%	0 0%	2 18%	4 36%	3 27%	0 0%	0 0%
Ca Mama	2 1%	1 0%	1 0%	0 0%	11 6%	42 25%	18 10%	10 6%
Ca não localizado	3 14%	3 14%	3 14%	0 0%	1 4%	1 4%	5 23%	4 19%
Ca Pâncreas	2 20%	1 10%	0 0%	0 0%	2 20%	1 10%	1 10%	2 20%
Ca Próstata	2 20%	0 0%	1 10%	0 0%	0 0%	3 30%	1 10%	1 10%
Ca Pulmão	6 15%	3 7%	1 2%	3 7%	6 15%	5 12%	6 15%	3 7%
D. Aparelho Digestivo	1 0%	3 1%	2 0%	8 3%	16 7%	36 17%	31 15%	84 41%
D. Aparelho Respiratório	5 2%	7 4%	5 2%	17 9%	16 9%	26 15%	19 11%	52 30%
D. Cardiovascular	3 3%	0 0%	6 6%	10 10%	5 5%	12 12%	9 9%	38 38%
D. Endócrina	0 0%	1 1%	1 1%	1 1%	6 9%	9 13%	6 9%	37 56%
D. Infeciosa	1 2%	0 0%	0 0%	1 2%	6 13%	12 27%	4 9%	12 27%
D. Músculo-Esquelética	0 0%	1 2%	0 0%	0 0%	1 2%	5 13%	2 5%	23 63%
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	0 0%	0 0%	1 7%	0 0%	0 0%	3 23%	1 7%	3 23%
D. Psiquiátrica	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 2%	5 12%	4 9%	31 75%
D. Rim e Aparelho Urinário	4 17%	0 0%	1 4%	0 0%	1 4%	4 17%	2 8%	8 34%
D. Sangue, Tec. Hematopoiético, Sist. Linfático	3 3%	6 6%	2 2%	1 1%	5 5%	22 24%	11 12%	35 38%
D. Sist. Hepatobiliar e Pâncreas	11 10%	5 4%	6 5%	6 5%	5 4%	19 18%	5 4%	40 38%
D. Sist. Imunitário	1 1%	0 0%	0 0%	0 0%	6 6%	16 17%	2 2%	54 60%
D. Sist. Nervoso Central	0 0%	1 0%	1 0%	3 2%	3 2%	20 15%	8 6%	73 57%
Outros Ca	3 7%	4 10%	1 2%	4 10%	5 12%	11 27%	0 0%	10 25%
Totais	49	47	40	62	109	283	165	580

Em relação a cada grupo etário, também foi possível conhecer a média de valores do marcador Ca 15.3 relativamente a cada diagnóstico (tabela nº.7 e anexo 3): dos 0-49 anos, as médias mais elevadas (22,37 U/ml e 22,07 U/ml) corresponderam aos diagnósticos de cancro da mama e doença do sistema hepatobiliar e pâncreas; dos 50-59, o cancro do pulmão e outros cancros surgiram com 38,3 U/ml e 73,96 U/ml, respetivamente, sendo mesmo, as máximas deste grupo etário; dos 60-69, a média mais destacável foi a do cancro do endométrio com 55,81 U/ml; dos 70-79 e dos 80-89, foram evidentes as médias elevadas que surgiram no cancro do pulmão com 86,13 U/ml e 120,93 U/ml, respetivamente; dos 90-109 anos, as maiores médias surgiram no cancro da mama e no cancro da próstata com valores de 48,20 U/ml e 34,26 U/ml, respetivamente.

Tabela nº. 7: Médias dos valores (U/ml) do Ca 15.3 em cada grupo etário de cada diagnóstico principal (A equivale a valor alterado do marcador a cima de 25,00 U/ml)

	0 -49	50 - 59	60-69	70-79	80-89	90 - 109
Ca Cólon-Recto	12,76	26,11 ^A	20,11	23,86	19,38	21,73
Ca Endométrio	0	0	55,81 ^A	43,63 ^A	21,25	27,51 ^A
Ca Estômago	13,53	22,1	13,94	14,19	20,47	11,33
Ca Hepático	0	0	35,67 ^A	37,21 ^A	92,13 ^A	0
Ca Mama	22,07	21,97	22,84	47,66 ^A	71,32 ^A	48,20 ^A
Ca não localizado	0	20,2	44,53 ^A	25,69 ^A	28,32 ^A	28,84 ^A
Ca Pâncreas	0	0	27,43 ^A	48,66 ^A	52,57 ^A	0
Ca Próstata	0	0	0	36,25 ^A	27,73 ^A	34,26 ^A
Ca Pulmão	0	38,3 ^A	25,47 ^A	86,13 ^A	120,93 ^A	77,6 ^A
D. Aparelho Digestivo	18,98	19,25	20,18	22,6	22,73	23,09
D. Aparelho Respiratório	16,02	22,09	34,41 ^A	22,21	22,23	28,25 ^A
D. Cardiovascular	15,19	20,86	19,62	19,94	21,35	26,69 ^A
D. Endócrina	15,53	16,6	21,95	21,46	19,20	10,41
D. Infeciosa	21,82	17,32	22,17	25,66 ^A	14,07	28,09 ^A
D. Músculo-Esquelética	14,27	20,0	17	17,82	20,93	20,20
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	18,19	16,4	20,95	19,31	22,54	14,72
D. Psiquiátrica	16,8	20,98	19,21	16,90	19,53	17,83
D. Rim e Aparelho Urinário	15,49	15,79	18,18	25,44 ^A	24,28	29,27 ^A
D. Sangue, Tec. Hematopoiético, Sist. Linfático	17,16	15,21	21,68	25,45 ^A	36,73 ^A	23,29
D. Sist. Hepatobiliar e Pâncreas	22,37	21,0	26,73 ^A	22,66	18,18	25,25 ^A
D. Sist. Imunitário	18,78	20,05	21,73	20,07	20,79	29,83 ^A
D. Sist. Nervoso Central	15,59	17,98	17,65	22,71	18,97	25,63 ^A
Outros Ca	16,05	73,96 ^A	31,37 ^A	27,84 ^A	52,85 ^A	30,02 ^A
Médias totais	12,63	19,39	24,28	29,27	34,28	25,31

10. Discussão

O Antígeno Ca 15.3 é uma glicoproteína de alto peso molecular, constituída por epítomos e reativa a anticorpos monoclonais (115D8 e DF3). A sua expressão, localização intracelular invulgar e alterações na glicosilação estão associadas a variados tipos de cancro^{7,14}. É geralmente associado a carcinomas humanos da mama primários, à maioria dos casos de metástases com origem neste cancro, apresentando-se com níveis elevados no *colostrum* humano e placenta^{14,16, 25}.

Numerosos estudos indicaram que o Ca 15.3 é um marcador sensível e específico para o cancro da mama e correlaciona-se bem com o estadio em que se encontra a patologia¹⁰. Relativamente ao seu valor sérico prognóstico, comprovou-se que um determinado nível inicial pode ser considerado útil na prática clínica, devendo ser integrado em investigações iniciais de rotina em pacientes com cancro da mama, tal como recomendado por *O'Halon*, em 1995.¹

Tem vindo a ser provado que o Ca 15.3 não pode ser utilizado adequadamente como indicador de cancro da mama ou de outras neoplasias (carcinomas pulmonar e do ovário, mieloma) e como tal, os níveis séricos deste antígeno não devem ser usados no diagnóstico diferencial sem origem neoplásica conhecida.^{8,14,15}

Nesta investigação, foi comprovada a dificuldade na aplicação dos marcadores tumorais, devido à grande variedade de diagnósticos associados ao pedido da determinação do Ca 15.3. Dos diagnósticos com maior número de pedidos evidenciamos, as doenças do aparelho digestivo com 11,8% do total dos pedidos feitos (11,9% dos pedidos em consulta e 11,7% no internamento), as doenças do aparelho respiratório com 10,0% (6,9% em consulta e 14,5% em internamento), o cancro da mama com 9,6% (15,5 % em consulta e 1,6% em internamento), as doenças neurológicas com 7,5% (5,2% em consulta e 10,7% em internamento) e o cancro cólon-reto com 6,9% dos pedidos (7,3% em consulta e 6,4% em internamento).

Verificou-se que, a maioria dos pedidos é feita para doentes do sexo feminino (1238 casos, aproximadamente 73%), o que pode ser justificável pela grande preocupação na deteção de cancro da mama por parte dos clínicos, independentemente dos antecedentes pessoais pelos quais são seguidas.

Esta variedade de diagnósticos associada ao uso do Ca 15.3, pode estar também relacionada com as diferentes utilizações dos marcadores tumorais que condicionam uma significativa falta de uniformidade entre os estudos, criando dificuldades na comparação dos mesmos e no

modo como os marcadores devem ser usados pelos clínicos. Isto acontece devido à existência de discrepâncias no número, no tipo de marcadores a serem estudados, na escolha de parâmetros estabelecidos como pontos de corte para determinação de especificidade e sensibilidade e na detecção de marcadores em doenças benignas⁶.

Como o Ca 15.3 é um composto mucínico codificado pelo gene MUC-1 e este está presente na maioria dos epitélios secretores (brônquico, mamário, pancreático, uterino, prostático, gástrico e intestinal) é de esperar que, aquando de alterações oncogénicas destes tecidos, os níveis séricos do marcador se encontrem alterados^{2,3}.

Verificou-se que em 1704 doentes, o Ca 15.3 revelou-se elevado em patologias como o cancro do pulmão (72,15 U/ml), cancro do endométrio (48,71 U/ml), cancro pancreático (42,13U/ml), cancro hepático (61,61 U/ml) e cancro da próstata (31,59 U/ml). O cancro da mama encontrou-se com valores de média de 37,43 U/ml, revelando não ser específico para esta patologia e não apresentar valores alterados com grande notoriedade, quando comparado com os valores obtidos nas outras patologias.

Muitos estudos revelam que existe uma ligação dos diferentes casos malignos referidos com a detecção níveis elevados de MUC-1 (mucina detetada através do Ca 15.3).

No desenvolvimento do cancro do pulmão, sabe-se que durante a fase de inflamação crónica, a MUC-1 mantém-se num nível elevado, contribuindo para o desenvolvimento tumoral. Sabe-se também que há uma interação desta mucina com o fator EGFR, fator que é ativado pelos agentes cancerígenos do tabaco²⁸.

Nos casos do cancro pancreático, a expressão diferencial de MUC-1 pelos neutrófilos infiltrados no tumor e o seu papel na modelação imunitária das células tumorais levam a uma libertação elevada desta mucina no sangue^{29,30}.

No cancro da próstata, há uma expressão aumentada de MUC-1, principalmente nos casos mais agressivos, pois a sua interação com agentes de sinalização e outros efetores da doença estão envolvidos na sua progressão³¹.

Relativamente ao cancro hepático e aos níveis elevados de Ca 15.3, o que se sabe é que este marcador é metabolizado no fígado; como tal, nos casos de doença hepática, a diminuição da metabolização pode contribuir para o aparecimento de quantidades elevadas do marcador¹⁵.

Sobre a detecção de MUC-1, nos casos de cancro do endométrio, sabe-se que esta mucina contribui para o crescimento e sobrevivência das células tumorais, está implicada na proteção contra o sistema imunitário e na sinalização tumoral de células uterinas^{30,32}.

Em relação aos contextos em que foi feito o pedido do Ca 15.3, tornou-se evidente que a maioria foi em consulta. Tendo em conta que as recentes Guidelines da ASCO, recomendam que o marcador Ca 15.3 deve ser pedido em função de uma história clínica, de exame físico e de imagiologia diagnóstica (Radiografias, Tomografia Computorizada ou Ressonância magnética) ¹³, que observamos um grande número de consultas de pacientes do sexo masculino e que o seguimento foi feito principalmente por doenças dos aparelhos digestivo e respiratório, é provável que seja do conhecimento dos clínicos a não exclusividade do Ca 15.3 para a deteção do cancro da mama ^{7,19}.

Num total de 985 doentes (57,8%), foram pedidas, em ambulatório/consulta, 755 determinações para pacientes do sexo feminino e 230 para pacientes do sexo masculino.

São as consultas do sexo feminino que permitem evidenciar que a maioria dos pedidos é feita no seguimento do cancro da mama, das doenças do aparelho digestivo, do sistema imunitário e do cancro cólon-reto. No entanto, os diagnósticos que justificaram o pedido do marcador (quando este se apresenta sericamente alterado) diferem dos seguimentos principais (seguimentos com maior número de pedidos), dado que é nas patologias do cancro do endométrio, do cancro hepático, do cancro da próstata e do cancro do pulmão que aparecem os valores mais elevados. O cancro da mama, apresenta uma média de 28,39 U/ml que, apesar de alterada, não é um valor que se destaca relativamente aos resultados dos diagnósticos referidos anteriormente.

Em relação ao internamento, a média do valor sérico do marcador, contrariamente à média obtida em consulta, mostra-se alterada (29,15U/ml), tal como acontece em ambos os sexos.

Os critérios para o pedido de Ca 15.3 em internamento diferem entre os profissionais de saúde. A gravidade da patologia (com sinais e sintomas de maior suspeição clínica) leva muitos médicos a proporem internamento para que seja feito um estudo mais aprofundado da patologia. Verifica-se, novamente, uma grande variedade de patologias que surgem com um aumento do nível sérico deste marcador, cancro do pulmão, cancro do pâncreas e cancro não localizado. Relativamente ao cancro da mama, a média apresenta-se de 163,3 U/ml, mas este valor deve-se a um caso isolado de metastização hepática e óssea, com 1557 U/ml, sendo que a média dos restantes 10 casos é de 29,93U/ml, o que a torna inferior ao dos diagnósticos anteriores. Observa-se que a maioria dos casos, em que o marcador foi pedido, associa-se ao diagnóstico atribuído de doenças benignas do aparelho digestivo, do aparelho respiratório e neurológicas.

Um dos fatores que também evidenciou a ambiguidade do valor prático do marcador foi o grupo etário em que cada patologia foi diagnosticada. Ao analisar a tabela nº.6, constatou-se que, na maioria dos casos, à medida que o nível do grupo etário aumenta, a média do valor sérico em cada patologia torna-se mais elevada. Voltou-se a comprovar, que grande parte das

patologias com valores séricos mais elevados foi maligna. É de valorizar que é a partir dos 60-69 anos que mais aumentam estes valores, podendo refletir as alterações no sistema imunitário e do metabolismo glicosídeo, associadas ao envelhecimento. Releva-se, assim, a importância da preparação dos laboratórios clínicos de forma a assegurarem intervalos de referência válidos apropriados de acordo com as idades ⁵.

A existência de trabalhos com vários marcadores tumorais comprovou que a combinação de mais de um marcador eleva a sensibilidade destes na deteção de neoplasias malignas^{6,17}, sendo até recomendada a realização de estudos de forma a verificar que a associação de marcadores tem um rácio custo-efetividade positivo.⁹

Ao analisar a tabela nº.5, demonstrou-se que os marcadores Ca 125, CEA e o Ca 15.3, quando associados, apresentavam valores normais na maioria dos casos. Das exceções mais evidentes revelou-se o cancro da mama com 42 pedidos (25%) que apresentavam apenas o Ca 15.3 alterado.

Deve-se ainda considerar que, nas doenças dos aparelhos digestivo e respiratório, também se encontram elevados, o Ca 15.3 e o CEA quando associados, apesar de tal não acontecer numa maioria dos casos. É assim posta de parte uma grande eficácia num pedido laboratorial em que se associam mais marcadores ao Ca 15.3, apesar de num estudo efetuado se ter concluído que o CEA, quando associado ao Ca 15.3, leva a que pelo menos um deles apareça alterado em mais de 50% dos casos de cancro da mama¹⁸.

Esta investigação permitiu, principalmente, observar que o Ca 15.3 foi sensível e específico, não só para casos de cancro da mama (35% dos 164 casos apresentava valor sérico alterado, com média de 37,43 U/ml), mas também para os casos de cancro do pulmão, de cancro hepático, de cancro do endométrio e de cancro do pâncreas, com os respectivos valores:

- cancro do pulmão: 51% dos casos apresentava valores alterados, média de 72,15 U/ml;
- cancro hepático: 64% dos casos apresentava valores alterados, média de 61,61 U/ml;
- cancro do endométrio: 93% dos casos apresentava valores alterados, média de 48,71 U/ml;
- cancro do pâncreas: 60% dos casos apresentava valores alterados, média de 42,13 U/ml.

Através dos resultados histológicos que obtivemos, também foi possível observar a positividade do Ca 15.3 para outros diagnósticos (confirmados por biópsia). Foi calculada a média dos valores séricos do Ca 15.3, e, o cancro do pulmão apresentou-se com um valor de 119,06 U/ml, o cancro do endométrio com 53,24 U/ml, o cancro do pâncreas com 48,66 U/ml e os outros cancros com 50,29 U/ml. No entanto, podemos destacar que o marcador foi mais específico para cancro da mama (o segundo com maior número de resultados histológicos e

valor sérico mais elevado), mas tem de se ter em conta que tal só se observou em 7% dos casos desta patologia.

Como conclusão, provamos que os objetivos deste trabalho foram conseguidos, reconhecendo que neste Hospital Universitário foram feitos, com frequência, pedidos do Ca 15.3 não específicos e que apenas uma pequena parte (9,6%) seguiu o indicado pelas *Guidelines* no uso para a deteção do cancro da mama.^{19,20}

Esta investigação tem aspetos positivos, sendo exemplo disso:

- a elevada casuística estudada;
- o facto de a análise destes valores séricos ter sido feita no laboratório de patologia clínica deste Hospital;
- a maioria das determinações foi feita em ambulatório (o que tornou possível saber para que finalidade foram feitos os pedidos diagnóstico, *follow-up*, rastreio);
- ter sido quase sempre possível conhecer o diagnóstico em cada caso.

Deve ter-se em conta que se trata de um trabalho retrospectivo, com poucos resultados histológicos orientadores de um diagnóstico com certeza e que há diagnósticos com um número baixo de casos, não invalidando, no entanto, o valor deste estudo.

11. Conclusão

A medição dos marcadores tumorais é simples, objetiva, reprodutível e rentável¹¹. Pode ser usada na determinação do risco, no rastreio, no diagnóstico, no prognóstico e na monitorização da terapêutica⁵.

Nesta investigação, observamos a grande preocupação na utilização dos marcadores como métodos complementares de diagnóstico por parte dos médicos do CHCB, com uma média de 1042 pedidos por ano.

Constatamos a positividade deste marcador em inúmeras patologias, benignas e malignas, com variabilidade no sexo, no grupo etário, com ou sem biópsia comprovativa, tal como já foi relatado^{3,4,14,15,20}. Através das várias análises efetuadas, comprovamos a falta de especificidade deste marcador para o qual está indicado, o cancro da mama^{3,5,11}.

A presença de valores séricos elevados em pedidos inapropriados pode induzir a novas investigações desnecessárias, a aumentar o risco de ansiedade e morbidade nos pacientes, a instituir terapêuticas e intervenções inadequadas⁵.

Voltamos a reforçar, então, o que já foi indicado pelas recentes *Guidelines*: a primeira abordagem na deteção primária do cancro da mama deverá ser feita através de mamografia e de estudo histológico; o uso do marcador tumoral Ca 15.3 deverá ser feito na monitorização da terapêutica da doença avançada, principalmente em doentes com dificuldades no acesso às modalidades *standard*^{22,23,24,27}.

Como foram detetados valores elevados de Ca 15.3 em muitas patologias benignas, interrogamo-nos se um valor aumentado, deste marcador tumoral, nestes casos, estará relacionado com um risco futuro de desenvolvimento de cancro.

No CHCB verificámos uma deficiente racionalização da aplicabilidade do Ca 15.3 e disparidade de critérios para a sua solicitação, o que poderá explicar a diversidade de patologias em que foi pedido e a disparidade de resultados obtidos. O papel dos marcadores tumorais séricos na clínica diária está ainda longe de se encontrar devidamente esclarecido, sendo que deverá ter um uso devidamente padronizado. Parece-nos pertinente a realização de estudos, preferencialmente multi-institucionais, com maiores casuísticas, que venham a clarificar qual a sua melhor aplicabilidade clínica.¹⁶

12. Referências Bibliográficas

1. Chourin S., Georgescu D., Gray C., Guillemet C., Loeb A., Veyret C., Basuyau J.-P. Value of CA 15-3 determination in initial management of breast cancer patients. *Annals of Oncology* - 2009, May; Volume 20(nº.5): 962-964.
2. Ho S.B., Niehans G.A., Lyftogt C., et al. Heterogeneity of Mucin Gene Expression in Normal and Neoplastic Tissues. *Cancer Res* - 1993; 53:641-651.
3. Crespo M.M. Marcadores Tumorais [internet]; 2002, Agosto. Disponível em: <http://www.endoclub.pt/Services/ShowService.aspx?MVID=226&SID=8>.
4. Appropriate use of tumour markers [internet]. Best tests; 2010, July; 8-13. Disponível em: www.bcpac.org.nz: keyword: tumour-markers.
5. Sturgeon C.M., Diamandis E.P. Use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. The National Academy of Clinical Biochemistry, Laboratory medicine practice guidelines. 2009.
6. Wagner I.C., Guimarães M.J.B., Neves da Silva L.K., Melo F. M., Muniz M.T.C. Evaluation of serum and pleural levels of tumor markers CEA, CYFRA21-1 and CA 15-3 in patients with pleura effusion. *J. bras. pneumol.* Apr. 2007; vol.33 nº.2 .
7. Ricci A.; Mariotta S.; Bronzetti E.; Bruno P.; Vismara L.; De Dominicis C.; Laganà B.; Paone G.; Mura M.; Rogliani P.; Mastrangello M.; Sciacchitano S.; Saltini C.; Serum CA 15-3 is increased in pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2009; 26(1):54-63.
8. Colomer R., Ruibal A., Genollá J., Salvador L. Circulating CA 15-3 antigen levels in non-mammary malignancies. *Br. J.Cancer* 1989; volume 59: 283-286.
9. Gion M.; Plebani M.; Mione R.; Penzo C.; Meo S.; Burlina A. Serum CA549 in primary breast cancer: comparison with CA 15.3 and MCA. *Br.J. Cancer*, 1994; volume 69: 721-725.
10. O' Brien D.P.; Horgan P.G.; Gough D.B.; Skehill R.; Grimes H.; Given H.F.; CA 15-3: a reliable indicator of metastatic bone disease in breast cancer patients. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1992; vol. 74: 9-12.

11. Park B.-W.; Oh J.-W.; Kim J.-H.; Park S.H.; Kim K.-S.; Kim J.H.; Lee K.S. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Annals of Oncology*, 2008; 19:675-681.
12. Sturgeon C. Practice Guidelines for tumor marker use in clinic. *Clinical Chemistry*, 2008; 48:8: 1151-1159.
13. Yilmaz G., Yilmaz M.F., Senes M., Yucel D. Tumor Marker requests in general teaching Turkish hospital. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2007; 22 (1): 52-56.
14. Colomer R.; Ruibal A.; Bubio D.; Genollá J.; Del Campo J. M.; Bodi R.; Salvador L. Circulating CA 15-3 levels in postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1989, 13:123-133.
15. Hemminki K., Liu X., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. *Annals of Oncology*, 2011, August, 2; doi: 10.1093/annonc/mdr333.
16. Park Y., Park Y., Park J., Kim H.-S.; Evaluation of the UniCel™ Dxl 800 Immunoassay Analyzer in Measuring Five Tumor Markers. *Yonsei Med J.* 2012 May; 53(3):557-564.
17. Locker G.Y., Hamilton S., Harris J., Jessup J.M., Kemeny N., Macdonald J.S., Somerfield M.J., Hayes D.H., Bast Jr R.C. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 November 20; Vol 24, No 33: pp. 5313-5327.
18. Bidard F.-C., Hajage D., Bachelot T., Delaloge S., Brain E., Campone M., Cottu P., Beuzeboc P., Rolland E., Mathiot C., Pierga J.-Y. Assessment of circulating tumor cells and serum markers for progression-free survival prediction in metastatic breast cancer: a prospective observational study. *Breast Cancer Research* 2012; 14 R29 doi: 10.1186/bcr3114.
19. Costa NR, Paulo P, Caffrey T, Hollingsworth MA, Santos-Silva F.; Impact of MUC1 mucin downregulation in the phenotypic characteristics of MKN45 gastric carcinoma cell line. Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto, Porto, Portugal; Epub 2011 Nov 2.
20. Skates S.J., Horick N.K., Moy J.M., Minihan A.M., Seiden M.V., Marks J.R., Siuss P., Cramer D.W. Pooling of Case Specimens to Create Standart Serum Sets for Screening Cancer Biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkes Prev.* 2007, February; 16(2): 334-341.

21. CA 15-3 IRMA. Disponível em: www.Gendiag.com.br
22. Duffy M.J. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clin Chem 2006; 52:345-351.
23. Cheli C.D., Morris D.L., Kish L., Goldblatt J., Neaman I., Allard W.J., Yeung K.K., Wu A.H.B., Moore R., Chan D.W., Fritsche H.A., Schwartz M., Veru Jr. D.L. Multicenter evaluation of Bayer Immuno 1™ CA 15-3™ assay. Clinical Chemistry 1998, April; vol.44 nº.4: 765-772.
24. Prenkumar V.G., Yuvaray S., Vijayasathy K., Guangadarah S.G.D., Suchdanandam P. Effect of Coenzyme Q10, Riboflavin and Niacin on sérum CEA and CA 15-3 levels in Breast Cancer Patients Undergoing Tamoxifen Therapy. Bio Pharm. Bull 2007, February; vol. 30: 367-370.
25. O'Brien D.P., Gough D.B., Grimes H., Skehill R., Given H.F. Simple Method for Comparing Reability of Two Serum Tumor Markers in Breast Cancer. J. Cli. Pathol. 1994; vol.47: 134-137.
26. Kamp G.J.V., Bon J.J. Verstraeten R.A., Lynch D., Kiuiiu M. , Luckiger J.U., Rulbal A., Enemans P.K.. Multicenter Evaluation of the abbott lmx¹⁷⁴ CA 153™ Assay. Clinical Chemistry 1996 42:1: 28-33.
27. Stieber P., Molina R., Chan D. W., Fritsche H. A., Beyrau R., Bonfrer J. M.G., Filella X., Gornet T. G., Hoff T., Jäger W., Kamp G. J. V., Nagel D., Peisker K., Sokoll L.J., Troalen F., Untch M., Domke I. Evaluation of the Analytical and Clinical Performance of the Elecsys® CA 15-3 Immunoassay. Clinical Chemistry December 2001; vol. 47 no. 12: 2162-2164.
28. Xu X, Bai L, Chen W, Padilla MT, Liu Y, Kim KC, Belinsky SA, Lin Y. MUC1 Contributes to BPDE-Induced Human Bronchial Epithelial Cell Transformation through Facilitating EGFR Activation. PLoS One. 2012; 7(3):e33846.
29. Reid M.D., Basturk O., Thirabanjasak D., Hruban R.H., Klimstra D.S., Bagci P., Altinel D., Adsay V. Tumor-Infiltrating Neutrophils in Pancreatic Neoplasia. Mod Pathol. 2011 Dec; 24(12):1612-9.
30. Prieto G.A. Progression of Endometriosis to Cancer: too MUCH FoxP3+ regulatory T-cell response? Dis Model Mech. 2011 Mar; 4(2):139-40.
31. Joshi M.D., Ahmad R., Yin L., Raina D., Rajabi H., Bublely G., Kharbanda S., Kufe D. MUC1 Oncoprotein is a Druggable target in Human Prostate Cancer Cells. Mol Cancer Ther. 2009 Nov; 8(11):3056-65.

32. Brayman M.J., Dharmaraj N., Lagow E., Carson D.D. MUC1 Expression is Repressed by Protein Inhibitor of Activated signal transducer and activator of transcription- γ . *Mol Endocrinol.* 2007 Nov; 21(11):2725-37.

13. Anexos

13.1. Anexo 1

Consultas:		sexo feminino	sexo masculino	totais
Ca Cólon-Recto	Count	52	20	72
	% within Sexo	6,9%	8,7%	7,3%
	% of Total	5,3%	2,0%	7,3%
Ca Endométrio	Count	7	0	7
	% within Sexo	,9%	,0%	,7%
	% of Total	,7%	,0%	,7%
Ca Estômago	Count	16	9	25
	% within Sexo	2,1%	3,9%	2,5%
	% of Total	1,6%	,9%	2,5%
Ca Hepático	Count	0	2	2
	% within Sexo	,0%	,9%	,2%
	% of Total	,0%	,2%	,2%
Ca Mama	Count	153	0	153
	% within Sexo	20,3%	,0%	15,5%
	% of Total	15,5%	,0%	15,5%
Ca não localizado	Count	8	0	8
	% within Sexo	1,1%	,0%	,8%
	% of Total	,8%	,0%	,8%
Ca Pâncreas	Count	2	1	3
	% within Sexo	,3%	,4%	,3%
	% of Total	,2%	,1%	,3%
Ca Próstata	Count	0	1	1
	% within Sexo	,0%	,4%	,1%
	% of Total	,0%	,1%	,1%
Ca Pulmão	Count	5	11	16
	% within Sexo	,7%	4,8%	1,6%
	% of Total	,5%	1,1%	1,6%
D. Aparelho Digestivo	Count	96	21	117
	% within Sexo	12,7%	9,1%	11,9%
	% of Total	9,7%	2,1%	11,9%
D. Aparelho Respiratório	Count	29	39	68
	% within Sexo	3,8%	17,0%	6,9%
	% of Total	2,9%	4,0%	6,9%

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

D. Cardiovascular	Count	34	13	47
	% within Sexo	4,5%	5,7%	4,8%
	% of Total	3,5%	1,3%	4,8%
D. Endócrina	Count	27	8	35
	% within Sexo	3,6%	3,5%	3,6%
	% of Total	2,7%	,8%	3,6%
D. Infecciosa	Count	17	6	23
	% within Sexo	2,3%	2,6%	2,3%
	% of Total	1,7%	,6%	2,3%
D. Músculo- Esquelética	Count	17	6	23
	% within Sexo	2,3%	2,6%	2,3%
	% of Total	1,7%	,6%	2,3%
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	Count	7	1	8
	% within Sexo	,9%	,4%	,8%
	% of Total	,7%	,1%	,8%
D. Rim e Aparelho Urinário	Count	5	0	5
	% within Sexo	,7%	,0%	,5%
	% of Total	,5%	,0%	,5%
D. Sangue, Tec. Hematopoiético, Sist. Linfático	Count	28	9	37
	% within Sexo	3,7%	3,9%	3,8%
	% of Total	2,8%	,9%	3,8%
D. Sist. Hepatobiliar e Pâncreas	Count	44	12	56
	% within Sexo	5,8%	5,2%	5,7%
	% of Total	4,5%	1,2%	5,7%
D. Sist. Imunitário	Count	54	19	73
	% within Sexo	7,2%	8,3%	7,4%
	% of Total	5,5%	1,9%	7,4%
D. Sist. Nervoso Central	Count	36	15	51
	% within Sexo	4,8%	6,5%	5,2%
	% of Total	3,7%	1,5%	5,2%
Outros Ca	Count	10	4	14
	% within Sexo	1,3%	1,7%	1,4%
	% of Total	1,0%	,4%	1,4%

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

INTERNAMENTOS	Count	27	18	45
Ca Cólon-Recto	% within Sexo	5,6%	7,8%	6,4%
	% of Total	3,8%	2,5%	6,4%
Ca Endométrio	Count	7	0	7
	% within Sexo	1,5%	,0%	1,0%
	% of Total	1,0%	,0%	1,0%
Ca Estômago	Count	18	2	20
	% within Sexo	3,8%	,9%	2,8%
	% of Total	2,5%	,3%	2,8%
Ca Hepático	Count	2	7	9
	% within Sexo	,4%	3,0%	1,3%
	% of Total	,3%	1,0%	1,3%
Ca Mama	Count	11	0	11
	% within Sexo	2,3%	,0%	1,6%
	% of Total	1,6%	,0%	1,6%
Ca não localizado	Count	8	5	13
	% within Sexo	1,7%	2,2%	1,8%
	% of Total	1,1%	,7%	1,8%
Ca Pâncreas	Count	6	1	7
	% within Sexo	1,3%	,4%	1,0%
	% of Total	,8%	,1%	1,0%
Ca Próstata	Count	0	9	9
	% within Sexo	,0%	3,9%	1,3%
	% of Total	,0%	1,3%	1,3%
Ca Pulmão	Count	8	14	22
	% within Sexo	1,7%	6,1%	3,1%
	% of Total	1,1%	2,0%	3,1%
D. Aparelho Digestivo	Count	63	20	83
	% within Sexo	13,2%	8,7%	11,7%
	% of Total	8,9%	2,8%	11,7%
D. Aparelho Respiratório	Count	58	45	103
	% within Sexo	12,1%	19,6%	14,5%
	% of Total	8,2%	6,4%	14,5%
D. Cardiovascular	Count	41	11	52
	% within Sexo	8,6%	4,8%	7,3%
	% of Total	5,8%	1,6%	7,3%
D. Endócrina	Count	26	4	30
	% within Sexo	5,4%	1,7%	4,2%
	% of Total	3,7%	,6%	4,2%
D. Infecçiosa	Count	9	11	20
	% within Sexo	1,9%	4,8%	2,8%
	% of Total	1,3%	1,6%	2,8%
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	Count	3	2	5

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

D. Rim e Aparelho Urinário	% within Sexo	,6%	,9%	,7%
	% of Total	,4%	,3%	,7%
	Count	15	3	18
D. Sangue, Tec. Hematopoiético, Sist. Linfático	% within Sexo	3,1%	1,3%	2,5%
	% of Total	2,1%	,4%	2,5%
	Count	33	21	54
D. Sist. Hepatobiliar e	% within Sexo	6,9%	9,1%	7,6%
	% of Total	4,7%	3,0%	7,6%
	Count	27	22	49
D. Sist. Imunitário	% within Sexo	5,6%	9,6%	6,9%
	% of Total	3,8%	3,1%	6,9%
	Count	12	4	16
D. Sist. Nervoso Central	% within Sexo	2,5%	1,7%	2,3%
	% of Total	1,7%	,6%	2,3%
	Count	62	14	76
Outros Ca	% within Sexo	13,0%	6,1%	10,7%
	% of Total	8,8%	2,0%	10,7%
	Count	17	9	26
	% within Sexo	3,6%	3,9%	3,7%
	% of Total	2,4%	1,3%	3,7%

13.2. Anexo 2

Ca 15.3 em cada patologia (valor alterado ou normal)

Diagnóstico		Alterado	Normal	Total
Ca Cólon-Recto	Count	31	86	117
	% within Ca15.3 N/A	5,90%	7,30%	6,90%
	% of Total	1,80%	5,00%	6,90%
Ca Endométrio	Count	13	1	14
	% within Ca15.3 N/A	2,50%	0,10%	0,80%
	% of Total	0,80%	0,10%	0,80%
Ca Estômago	Count	7	38	45
	% within Ca15.3 N/A	1,30%	3,20%	2,60%
	% of Total	0,40%	2,20%	2,60%
Ca Hepático	Count	7	4	11
	% within Ca15.3 N/A	1,30%	0,30%	0,60%
	% of Total	0,40%	0,20%	0,60%
Ca Mama	Count	57	107	164
	% within Ca15.3 N/A	10,80%	9,10%	9,60%
	% of Total	3,30%	6,30%	9,60%
Ca não localizado	Count	8	13	21
	% within Ca15.3 N/A	1,50%	1,10%	1,20%
	% of Total	0,50%	0,80%	1,20%
Ca Pâncreas	Count	6	4	10
	% within Ca15.3 N/A	1,10%	0,30%	0,60%
	% of Total	0,40%	0,20%	0,60%
Ca Próstata	Count	6	4	10
	% within Ca15.3 N/A	1,10%	0,30%	0,60%
	% of Total	0,40%	0,20%	0,60%
Ca Pulmão	Count	20	19	39
	% within Ca15.3 N/A	3,80%	1,60%	2,30%
	% of Total	1,20%	1,10%	2,30%
D. Aparelho Digestivo	Count	59	142	201
	% within Ca15.3 N/A	11,20%	12,10%	11,80%
	% of Total	3,50%	8,30%	11,80%
D. Aparelho Respiratório	Count	54	117	171
	% within Ca15.3 N/A	10,20%	9,90%	10,00%
	% of Total	3,20%	6,90%	10,00%
D. Cardiovascular	Count	26	74	100
	% within Ca15.3 N/A	4,90%	6,30%	5,90%
	% of Total	1,50%	4,30%	5,90%

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

D. Endócrina	Count	16	50	66
	% within Ca15.3 N/A	3,00%	4,20%	3,90%
	% of Total	0,90%	2,90%	3,90%
D. Infecçiosa	Count	19	25	44
	% within Ca15.3 N/A	3,60%	2,10%	2,60%
	% of Total	1,10%	1,50%	2,60%
D. Músculo-Esquelética	Count	7	29	36
	% within Ca15.3 N/A	1,30%	2,50%	2,10%
	% of Total	0,40%	1,70%	2,10%
D. Pele, Mama, Tec. Conjuntivo	Count	3	10	13
	% within Ca15.3 N/A	0,60%	0,80%	0,80%
	% of Total	0,20%	0,60%	0,80%
D. Rim e Aparelho Urinário	Count	10	13	23
	% within Ca15.3 N/A	1,90%	1,10%	1,30%
	% of Total	0,60%	0,80%	1,30%
D. Hematológica	Count	37	54	91
	% within Ca15.3 N/A	7,00%	4,60%	5,30%
	% of Total	2,20%	3,20%	5,30%
D. Sist. Hepatobiliar e Pâncreas	Count	40	65	105
	% within Ca15.3 N/A	7,60%	5,50%	6,20%
	% of Total	2,30%	3,80%	6,20%
D. Sist. Imunitário	Count	26	63	89
	% within Ca15.3 N/A	4,90%	5,40%	5,20%
	% of Total	1,50%	3,70%	5,20%
D. Sist. Nervoso Central	Count	24	103	127
	% within Ca15.3 N/A	4,60%	8,80%	7,50%
	% of Total	1,40%	6,00%	7,50%
Outros Ca	Count	23	17	40
	% within Ca15.3 N/A	4,40%	1,40%	2,30%
	% of Total	1,30%	1,00%	2,30%

13.3. Anexo 3

Grupos Etários e Diagnósticos Principais:

(0-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, 90-109, Total)

Ca Cólon-Recto	Count	4	6	21	30	45	11	117
	% within Dx Princip	3,4%	5,1%	17,9%	25,6%	38,5%	9,4%	100,0%
	% within G. etários	2,0%	2,3%	6,8%	7,1%	10,8%	10,9%	6,9%
Ca Endométrio	Count	0	9	0	3	1	1	14
	% within Dx Princip	,0%	64,3%	,0%	21,4%	7,1%	7,1%	100,0%
	% within G. etários	,0%	3,4%	,0%	,7%	,2%	1,0%	,8%
Ca Estômago	Count	1	7	15	11	10	1	45
	% within Dx Princip	2,2%	15,6%	33,3%	24,4%	22,2%	2,2%	100,0%
	% within G. etários	,5%	2,7%	4,9%	2,6%	2,4%	1,0%	2,6%
Ca Hepático	Count	0	0	4	2	5	0	11
	% within Dx Princip	,0%	,0%	36,4%	18,2%	45,5%	,0%	100,0%
	% within G. etários	,0%	,0%	1,3%	,5%	1,2%	,0%	,6%
Ca Mama	Count	34	29	33	33	32	3	164
	% within Dx Princip	20,7%	17,7%	20,1%	20,1%	19,5%	1,8%	100,0%
	% within G. etários	17,3%	11,1%	10,7%	7,8%	7,7%	3,0%	9,6%
Ca não localizado	Count	0	2	5	6	4	4	21
	% within Dx Princip	,0%	9,5%	23,8%	28,6%	19,0%	19,0%	100,0%
	% within G. etários	,0%	,8%	1,6%	1,4%	1,0%	4,0%	1,2%
Ca Pâncreas	Count	0	0	4	1	5	0	10
	% within Dx Princip	,0%	,0%	40,0%	10,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% within G. etários	,0%	,0%	1,3%	,2%	1,2%	,0%	,6%
Ca Próstata	Count	0	0	0	3	5	2	10
	% within Dx Princip	,0%	,0%	,0%	30,0%	50,0%	20,0%	100,0%
	% within G. etários	,0%	,0%	,0%	,7%	1,2%	2,0%	,6%
Ca Pulmão	Count	0	6	11	9	12	1	39
	% within Dx Princip	,0%	15,4%	28,2%	23,1%	30,8%	2,6%	100,0%
	% within G. etários	,0%	2,3%	3,6%	2,1%	2,9%	1,0%	2,3%
D. Aparelho Diges	Count	15	30	35	61	44	16	201
	% within Dx Princip	7,5%	14,9%	17,4%	30,3%	21,9%	8,0%	100,0%
	% within G. etários	7,6%	11,5%	11,4%	14,5%	10,6%	15,8%	11,8%
D. Aparelho Resp.	Count	12	16	32	46	48	17	171
	% within Dx Princip	7,0%	9,4%	18,7%	26,9%	28,1%	9,9%	100,0%
	% within G. etários	6,1%	6,1%	10,4%	10,9%	11,5%	16,8%	10,0%
D. Cardiovascular	Count	4	9	12	23	39	13	100
	% within Dx Princip	4,0%	9,0%	12,0%	23,0%	39,0%	13,0%	100,0%
	% within G. etários	2,0%	3,4%	3,9%	5,5%	9,4%	12,9%	5,9%

Avaliação do interesse da determinação de Ca 15.3 na prática clínica

D. Endócrina	Count	1	7	10	23	23	2	66
	% within Dx Princip	1,5%	10,6%	15,2%	34,8%	34,8%	3,0%	100,0%
	% within G. etários	,5%	2,7%	3,3%	5,5%	5,5%	2,0%	3,9%
D. Infecçiosa	Count	15	8	8	7	4	2	44
	% within Dx Princip	34,1%	18,2%	18,2%	15,9%	9,1%	4,5%	100,0%
	% within G. etários	7,6%	3,1%	2,6%	1,7%	1,0%	2,0%	2,6%
D. Músculo-Esq.	Count	6	7	5	7	8	3	36
	% within Dx Princip	16,7%	19,4%	13,9%	19,4%	22,2%	8,3%	100,0%
	% within G. etários	3,0%	2,7%	1,6%	1,7%	1,9%	3,0%	2,1%
D. Pele, Mama	Count	2	2	2	5	1	1	13
	% within Dx Princip	15,4%	15,4%	15,4%	38,5%	7,7%	7,7%	100,0%
	% within G. etários	1,0%	,8%	,7%	1,2%	,2%	1,0%	,8%
D. Psiquiátrica	Count	8	8	13	6	5	1	41
	% within Dx Princip	19,5%	19,5%	31,7%	14,6%	12,2%	2,4%	100,0%
	% within G. etários	4,1%	3,1%	4,2%	1,4%	1,2%	1,0%	2,4%
D. Rim	Count	3	3	1	4	8	4	23
	% within Dx Princip	13,0%	13,0%	4,3%	17,4%	34,8%	17,4%	100,0%
	% within G. etários	1,5%	1,1%	,3%	,9%	1,9%	4,0%	1,3%
D. Hematológica	Count	13	15	9	25	23	6	91
	% within Dx Princip	14,3%	16,5%	9,9%	27,5%	25,3%	6,6%	100,0%
	% within G. etários	6,6%	5,7%	2,9%	5,9%	5,5%	5,9%	5,3%
D. Sist. Hepatobil	Count	14	19	22	24	21	5	105
	% within Dx Princip	13,3%	18,1%	21,0%	22,9%	20,0%	4,8%	100,0%
	% within G. etários	7,1%	7,3%	7,2%	5,7%	5,0%	5,0%	6,2%
D. Sist. Imunit.	Count	17	20	19	17	15	1	89
	% within Dx Princip	19,1%	22,5%	21,3%	19,1%	16,9%	1,1%	100,0%
	% within G. etários	8,6%	7,7%	6,2%	4,0%	3,6%	1,0%	5,2%
D. Neurológica	Count	14	23	17	35	34	4	127
	% within Dx Princip	11,0%	18,1%	13,4%	27,6%	26,8%	3,1%	100,0%
	% within G. etários	7,1%	8,8%	5,5%	8,3%	8,2%	4,0%	7,5%
Outros Ca	Count	3	2	9	17	8	1	40
	% within Dx Princip	7,5%	5,0%	22,5%	42,5%	20,0%	2,5%	100,0%
	% within G. etários	1,5%	,8%	2,9%	4,0%	1,9%	1,0%	2,3%

13.4.

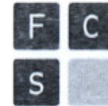
Declaração de Aceitação de Orientação de Trabalho de Mestrado



Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Medicina

6º ano – Estágio Clínico



DECLARAÇÃO DE ACEITAÇÃO DE ORIENTAÇÃO DE TRABALHO DE MESTRADO

Exmº Senhor
Presidente da Faculdade de Ciências da Saúde da
Universidade da Beira Interior

(nome do orientador) José Augusto Fonseca Mourinho,
(título académico) Professor Doutor, declaro que aceito ser
orientador do aluno (nome do aluno) João Amândio,
com o número de inscrição 18725, no seu trabalho de Mestrado intitulado

Avaliação do Interesse da determinação CA 15.3 na prática
Clínica

Covilhã, 22 de fevereiro de 2011

João Amândio

13.5.

Declaração de Aceitação de Coorientação de Trabalho de Mestrado



Faculdade de Ciências da Saúde
Mestrado Integrado em Medicina
6º Ano - Estágio Clínico



DECLARAÇÃO DE ACEITAÇÃO DE ORIENTAÇÃO DE TRABALHO DE MESTRADO

Exmo. Senhor
Presidente da Faculdade de Ciências da Saúde da
Universidade da Beira Interior

Eu, (nome do Orientador) SARA MONTEIRO HORGADO DIAS NUNES,

(Título Académico) DOUTORA EM ESTATÍSTICA declaro que aceito ser

Orientador do aluno (nome do aluno) INÊS AMARAL NEVES,

com o nº de inscrição 18725 no seu Trabalho de Mestrado intitulado _____

AValiação do interesse da determinação do Ca 15.3

na prática clínica

Data: Covilhã, 9 de JUNHO de 2011

SARA MONTEIRO HORGADO DIAS NUNES

13.6. Autorização do Núcleo de Investigação do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Núcleo de Investigação
15 JUN 2011

08 JUN 2011

Parecer:	Despacho: <i>ca</i> 14 JUN. 2011 <i>autizada</i> <i>Ab</i>
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº58/2011 - "Avaliação do interesse da determinação do CA 15.3 na prática clínica"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Núcleo de Investigação	N.º 51/2011 Data 08/06/2011
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Inês Amaral Neves, aluna da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Avaliação do interesse da determinação do CA 15.3 na prática clínica", a realizar no Departamento de Saúde da Criança e da Mulher deste Centro Hospitalar.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: ---</p> <p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".</p> <p>Com os melhores cumprimentos, <i>peço-lhe</i></p> <p>P'lo Núcleo de Investigação</p> <p><i>Rosa Saraiva</i></p> <p>(Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>Nota: Solicita-se aos investigadores a entrega de um exemplar do trabalho final.</p>	