



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Fatores Prognósticos no Cancro da Mama - O Papel dos Marcadores Tumoriais Ca 15.3 e CEA

Daniela Silva Marques Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. António Humberto de Sena Gonçalves

Coorientador: Dr.^a Andreia Filipa Liberato Lobo

Covilhã, abril de 2017

Dedicatória

À minha mãe, o meu alicerce.

Por ter sempre a palavra certa, nos momentos incertos.

Obrigada por tudo!

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Humberto Gonçalves, por ter aceite este desafio e pela dedicação e disponibilidade que sempre demonstrou.

À minha coorientadora, Dr.^a Andreia Lobo por todo o apoio, dedicação e amizade.

Aos meus pais, pelos conselhos, pela paciência e pelo apoio ao longo de toda a minha vida, o meu eterno obrigado.

Às minhas irmãs, pela amizade e cumplicidade.

Às minhas avós, pelo apoio, orgulho e eterno carinho.

Ao Pedro pelo apoio incondicional, compreensão e carinho.

Aos meus amigos, por me ajudarem a ultrapassar as dificuldades e estarem presentes nos melhores e piores momentos.

Ao Professor Doutor Hugo Carvalho pelas sugestões, disponibilidade e amabilidade.

À Dr.^a Rosa Saraiva, pelo auxílio na obtenção de referências bibliográficas.

A todos os que trabalham no Arquivo do CHCB, EPE, pela ajuda na requisição de processos clínicos.

Ao Dr. Miguel Freitas, pelo tempo que disponibilizou a este projeto.

Resumo

Introdução: A determinação do prognóstico na altura do diagnóstico de cancro da mama é essencial para um ótimo acompanhamento do doente. Concomitantemente com os fatores prognósticos tradicionais, o valor prognóstico dos marcadores tumorais tem sido investigado. Os marcadores mais utilizados no cancro da mama são o Ca 15.3 e o CEA e apesar de alguns estudos sugerirem que os níveis séricos destes marcadores facultam informações prognósticas significativas, sua utilidade permanece controversa.

Objetivos: Determinar se o doseamento sérico dos marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA na altura do diagnóstico tem valor prognóstico na recorrência em 5 anos do cancro da mama, numa população de utentes do género feminino, do serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, com diagnóstico de cancro da mama.

Material e Métodos: Estudo de investigação de carácter descritivo, transversal, com direcção retrospectiva. Para a sua realização foram consultados os processos clínicos das utentes com diagnóstico de cancro da mama, do serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre 1 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2010. Para a análise estatística recorreu-se ao programa informático Microsoft Excel 2016 e ao software SPSS -Statistical Package for Social Sciences® (versão 23.0).

Resultados: A amostra foi constituída por 80 mulheres, com idade mediana de 66,5 anos. 85% das mulheres tinham carcinomas ductais invasivos. Relativamente à classificação TNM, o T mais frequentes foi o T2 (46,3%) e o N mais frequente foi o N0 (56,3%). No que diz respeito ao estadiamento, 45% das mulheres encontravam-se no estadio II. 25% das mulheres apresentavam o Ca 15.3 elevado na altura do diagnóstico, e a mesma percentagem apresentava CEA elevado. Apenas 10% tinham os dois marcadores elevados. Houve recorrência da doença em 21,2% dos casos. 13 mulheres tiveram recorrência à distância, sendo a localização mais frequente o osso. A relação entre o tamanho do tumor e a recorrência da doença à distância foi estatisticamente significativa ($p < 0,009$). Não se obteve significância estatística ao relacionar o Ca 15.3 e o CEA com recorrência da doença, nem com a localização das recorrências. Houve uma relação estatisticamente significativa entre a metastização óssea e ambos os marcadores estarem elevados ($p < 0,048$) e entre metastização ovárica e o marcador Ca 15.3 estar aumentado ($p < 0,017$).

Conclusão: Com base nos resultados obtidos, não podemos considerar os níveis pré-operatórios dos marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA como fatores prognósticos de recorrência de cancro da mama.

Palavras-chave

Cancro da mama; Fatores prognósticos; Recorrências; Marcadores tumorais.

Abstract

Introduction: Determining the prognosis at the time of breast cancer diagnosis is essential for optimal patient follow-up. Concomitant with traditional prognostic factors, the prognostic value of tumor markers has been investigated. The most commonly used markers in breast cancer are Ca 15.3 and CEA, and although some studies suggest that elevated serum levels of these markers provide significant prognostic information, their usefulness remains controversial.

Objective: To determine if the serum levels of tumor markers Ca 15.3 and CEA at the time of diagnosis has a prognostic value in the 5-year recurrence of breast cancer in a population of female patients from the Department of Gynecology of CHCB, diagnosed with breast cancer.

Material and methods: Cross-sectional and retrospective study with a descriptive component. The medical records from the Department of Gynecology of CHCB regarding all patients diagnosed with breast cancer between 1st January of 2005 and 31st December of 2010 were consulted. Microsoft Excel 2016 and software SPSS -Statistical Package for Social Sciences® (version 23.0) were used for the statistical analysis.

Results: The sample consisted of 80 women, with a median age of 66,5 years. 85% of the women had invasive ductal carcinomas. As far as the TNM classification is concerned the most frequent T was T2 (46.3%) and the most frequent N was N0 (56.3%). With regard to staging, 45% of the women were in stage II. 25% of the women had the serum marker Ca 15.3 elevated at the time of diagnosis. The CEA marker was also elevated in 25% of women. Only 10% had both markers elevated. 21.2% of the women had recurrence of the primary disease. 13 women had distant recurrences, the most frequent location being the bone. The relationship between tumor size and distant recurrence of disease was statistically significant ($p < 0.009$). No statistical significance was obtained by correlating markers Ca 15.3 and CEA with recurrence of the disease, nor with the location of recurrences. There was a statistically significant relationship between bone metastasis and both markers being elevated ($p < 0.048$) and between ovarian metastasis and increased Ca 15.3 ($p < 0.017$).

Conclusion: Based on the results obtained, we can't consider the preoperative levels of tumor markers Ca 15.3 and CEA as prognostic factors for recurrence of breast cancer.

Keywords

Breast cancer; Prognostic factors; Recurrences; Tumor markers.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vii
Índice	viii
Lista de figuras	ix
Lista de Gráficos	x
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Acrónimos	xii
Introdução.....	1
Metodologia	3
a) Materiais e Métodos	3
b) Aspetos Éticos	5
c) Metodologia Estatística.....	5
Resultados.....	6
Discussão	17
Limitações do estudo.....	20
Conclusão	21
Bibliografia.....	22
Anexos	25
Anexo 1 - Classificação TNM e estadiamento do cancro da mama segundo a American Joint Committee, 7th Edition.....	25
Anexo 2 - Aprovação pela Comissão de Ética em Saúde do CHCB, EPE	27

Lista de figuras

Figura 1. Número de casos seleccionados e excluído3

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição da amostra por grupos etários	6
Gráfico 2. Tipo histológico dos tumores	6
Gráfico 3. Distribuição dos T's da classificação TNM	7
Gráfico 4. Distribuição dos N's da classificação TNM	7
Gráfico 5. Gráfico representativo do estadiamento da doença	8
Gráfico 6. Estados dos RE, RP e HER2	8
Gráfico 7. Relação entre o Ca 15.3 ao diagnóstico e o estadio da doença	9
Gráfico 8. Relação entre o CEA ao diagnóstico e o estadio da doença	9
Gráfico 9. Gráfico relativo à existência de recorrência da doença primária	10
Gráfico 10. Localização das recorrências da doença primária	10
Gráfico 11. Localização das metástases	11

Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuição da amostra por grupos etários	6
Tabela 2. Associação entre fatores prognósticos e recorrência da doença	12
Tabela 3. Relação entre o T (TNM) e recorrência local	13
Tabela 4. Relação entre o T (TNM) e recorrência locorregional	13
Tabela 5. Relação entre o T (TNM) e recorrência à distância	13
Tabela 6. Relação entre existência de recorrência e estado dos marcadores tumorais ao diagnóstico	14
Tabela 7. Relação entre a localização das recorrências e os marcadores tumorais	14
Tabela 8. Relação entre a localização das recorrências e o estado dos marcadores tumorais ao diagnóstico	15
Tabela 9. Relação entre a localização das metástases e marcadores tumorais	15
Tabela 10. Relação entre a localização das metástases e estado dos marcadores tumorais ao diagnóstico	16

Lista de Acrónimos

ASCO	The American Society of Clinical Oncology
Ca 15.3	Antígeno Ca 15.3
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
cm	Centímetros
EGTM	European Group on Tumor Markers
EPE	Entidade Pública Empresarial
ESMO	European Society for Medical Oncology
HER2	Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
IPO	Instituto Português de Oncologia
mm	Milímetros
RE	Recetor de estrogénio
RP	Recetor de progesterona

Introdução

O cancro da mama é o segundo cancro mais comum a nível mundial, e o mais comum em mulheres, nos países desenvolvidos. A incidência deste cancro em Portugal é inferior à média europeia, contudo continua a ser a neoplasia mais frequente nas mulheres(1).

A utilização da mamografia como método de rastreio, possibilitou um diagnóstico mais precoce, que aliado a terapêuticas sistémicas mais eficazes, têm permitido taxas de sobrevivência crescentes (2,3). Contudo, as recorrências locorregionais e distantes, continuam a ser uma ameaça (4).

A determinação do prognóstico na altura do diagnóstico é essencial para um ótimo acompanhamento do doente, especialmente para evitar sobretratamento de doença não agressiva e subtratamento das formas agressivas (5).

Os fatores prognósticos mais importantes são a expressão de recetores hormonais de estrogénio (RE), progesterona (RP) e do recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); marcadores de proliferação; presença de invasão vascular peri-tumoral; histologia tumoral; número de gânglios linfáticos regionais envolvidos; tamanho e estadiamento do tumor (2).

Concomitantemente com fatores prognósticos tradicionais, o valor prognóstico dos marcadores tumorais tem sido investigado (3,6). Os marcadores mais utilizados no cancro da mama são o Ca 15.3 e o CEA (6). O Ca 15.3 é um produto proteico do gene MUC-1 (7), que está envolvido na adesão celular, diminuindo a agregação célula a célula e a adesão celular à matriz extracelular, e induz uma ação imunossupressora, facilitando a formação de metástases (8). O doseamento sérico apresenta-se elevado em tumores da mama, ovário, pâncreas, pulmão e colo-rectal; na cirrose e em doenças benignas da mama e do ovário (9,10). O CEA é uma glicoproteína oncofetal normalmente expressa pelas células das mucosas (10). A sua concentração sérica encontra-se elevada em doentes com cancro colo-rectal, mas pode também estar aumentada em tumores malignos da mama, fígado, estômago e pâncreas; em condições benignas como a colite ulcerativa, pancreatite, cirrose e em fumadores (9,10,11).

Os marcadores tumorais apresentam sensibilidades e especificidades muito baixas, invalidando o seu uso no diagnóstico precoce de cancro da mama, contudo alguns marcadores pareceram demonstrar bons resultados na deteção precoce de recorrências, especialmente na doença metastática (7).

Segundo o modelo de progressão paralela para tumores primários e metastáticos, a disseminação metastática pode ocorrer nos estadios iniciais da doença, antes das células tumorais adquirirem por completo um fenótipo maligno (11). Estudos referem que os marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA são frequentemente libertados na altura da doença metastática, precedendo os sintomas clínicos e a deteção de metástases pelas técnicas de imagem (12). Desta forma, níveis séricos elevados destes marcadores no pré-operatório,

poderiam aludir para a presença de foco metastático não determinado, constituindo um fator prognóstico negativo (13).

Apesar de alguns estudos sugerirem que os níveis séricos de Ca 15.3 e CEA elevados facultam informações prognósticas significativas, a utilidade destes marcadores continua controversa (3,6). O *European Group on Tumor Markers* (EGTM) recomenda o uso de Ca 15.3 e CEA para determinar prognóstico, na deteção precoce da progressão da doença e na monitorização do tratamento (6). Por outro lado, *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) não recomenda o seu uso para rastreio do cancro da mama, vigilância de rotina, nem para monitorização da resposta à terapêutica (3,6).

Este trabalho teve os seguintes objetivos:

1. Caraterizar os casos de cancro da mama seguidos no serviço de Ginecologia do CHCB, com estadiamento clínico em M0, considerando fatores clínico-patológicos preditivos e de prognóstico clássicos;
2. Determinar se a concentração sérica dos marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA na altura do diagnóstico tem valor prognóstico, na recorrência em 5 anos do cancro da mama;
3. Contribuir para um melhor seguimento de doentes com cancro da mama.

Metodologia

Estudo de investigação de carácter descritivo, transversal, com direção retrospectiva, numa amostra por conveniência.

Para a sua realização foram consultados os processos clínicos de todas as utentes com diagnóstico de cancro da mama, do Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), EPE entre 1 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2010.

a) Materiais e Métodos

Das 151 utentes com cancro da mama, foram selecionados para análise, os 80 processos clínicos, que cumpriam todos os seguintes critérios:

1. Doente do género feminino, com diagnóstico de tumor primário da mama, independentemente da idade;
2. Estadiamento TNM em M0, na altura do diagnóstico;
3. Doentes submetidas à técnica do gânglio sentinela ou a esvaziamento ganglionar, para posterior estadiamento patológico;
4. Doseamento sérico dos marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA solicitados na altura do diagnóstico;
5. Seguimento clínico não inferior a 5 anos;
6. Informação presente nos processos clínicos adequada.

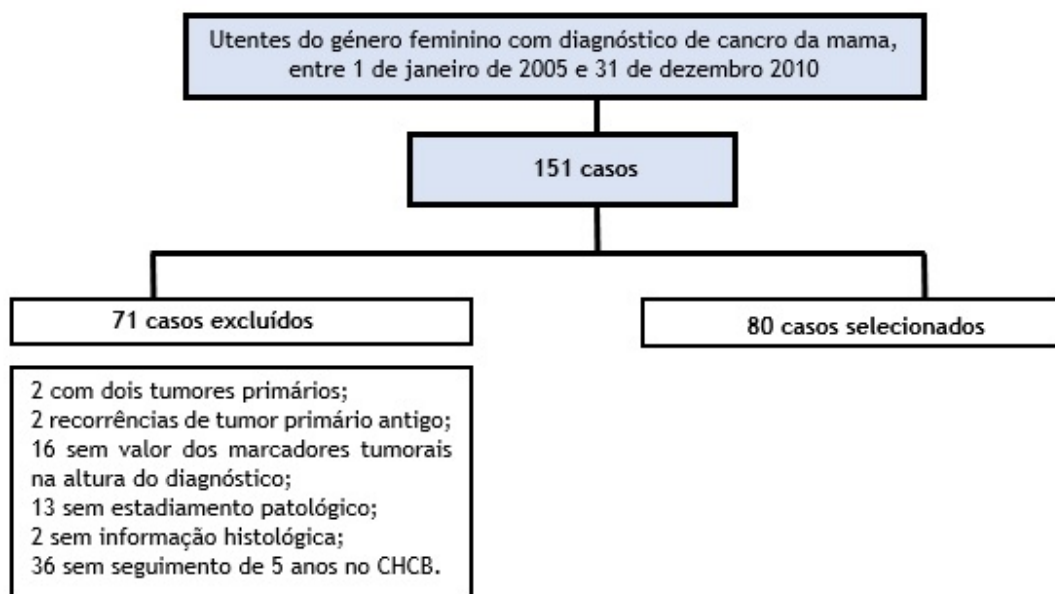


Figura 1. Número de casos selecionados e excluídos.

Nas doentes seleccionadas, estudaram-se as seguintes variáveis:

1. Idade ao diagnóstico;
2. Tipo histológico do tumor;
3. T da classificação TNM;
4. N da classificação TNM;
5. Estadiamento patológico;
6. Recetor hormonal de estrogénio (RE);
7. Recetor hormonal de progesterona (RP);
8. Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2);
9. Doseamento sérico do marcador Ca 15.3 na altura do diagnóstico;
10. Doseamento sérico do marcador CEA na altura do diagnóstico;
11. Existência de recorrências locais, locorregionais e/ou distantes;
12. Localização das metástases distantes.

O estadiamento tumoral foi efetuado com base na classificação TNM *da American Joint Committee - Breast Cancer Staging, 7th Edition* (14) (anexo 1).

O limite superior de normalidade considerado para o marcador tumoral Ca 15.3 foi 25 U/mL e para o CEA foi 3,40 ng/mL. Estes limites correspondem aos valores de referência do laboratório de Patologia Clínica do CHCB.

Definiu-se desfecho a 5 anos como o estado da doença após cinco anos de seguimento, ou seja, ausência de doença ou recorrência da doença.

Recorrência local foi definida como recidiva do cancro no mesmo local do cancro primário; recorrência locorregional como recidiva no mesmo local do cancro primário e na parede torácica, fossa supra e infraclavicular e/ou área axilar, e recorrência distante como a existência de metástases localizadas em órgãos distantes.

b) Aspetos Éticos

O protocolo de investigação foi submetido para aprovação pela Comissão de Ética do CHCB, a confidencialidade dos dados foi assegurada e cumpriram-se as normas vigentes no âmbito dos trabalhos de investigação.

c) Metodologia Estatística

Para o tratamento estatístico dos dados, utilizou-se o programa informático Microsoft Excel 2016 e o software SPSS -Statistical Package for Social Sciences ® (versão 23.0).

Procedeu-se a uma análise estatística descritiva, para explorar a informação e utilizou-se a inferência estatística para caracterizar a relação entre as variáveis. Recorreu-se ao teste Pearson qui-quadrado (chi-square) para estudar a relação entre as variáveis dependentes, sendo que em todos os casos, um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

A amostra em estudo compreendeu 80 mulheres, entre os 34 e os 93 anos. A idade mediana de diagnóstico foi 66,5 anos. 71,25 % (n= 57) das mulheres foram diagnosticadas com cancro primário da mama após os 50 anos. A tabela 1 e o gráfico 1 são representativos da distribuição da amostra por grupos etários.

Idade (anos)	Frequência
30-39	5
40-49	18
50-59	11
60-69	10
70-79	27
80-89	8
90-99	1

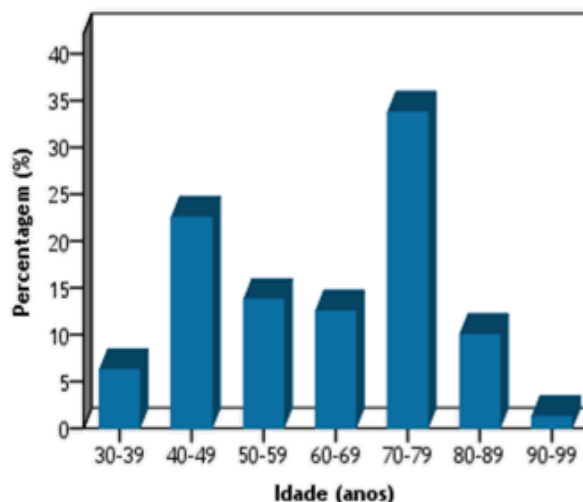


Tabela 1. e Gráfico 1. Distribuição da amostra por grupos etários.

O tipo histológico tumoral mais frequente foi o carcinoma ductal invasivo, como se pode verificar no gráfico 2.

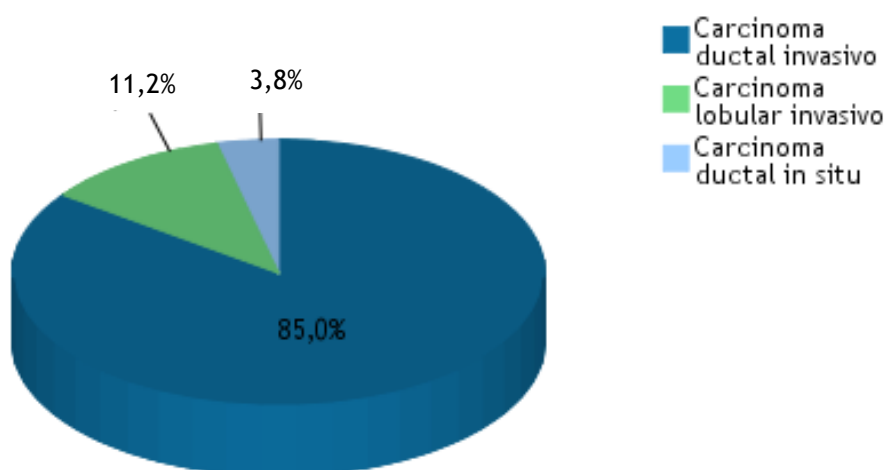


Gráfico 2. Tipo histológico dos tumores.

No que diz respeito à classificação TNM, os T's mais frequentes foram o T2 (46,3%), correspondendo a um tumor com tamanho superior a 20 milímetros (mm), mas inferior ou igual a 50 mm, e o T1 (31,3%) que corresponde a um tumor de tamanho inferior ou igual a 20 mm, na sua dimensão máxima, tal como se pode verificar pelo gráfico 3. O N mais frequente foi o N0, concluindo-se que 56,3% das mulheres não tinham metástases nos gânglios linfáticos regionais (gráfico 4).

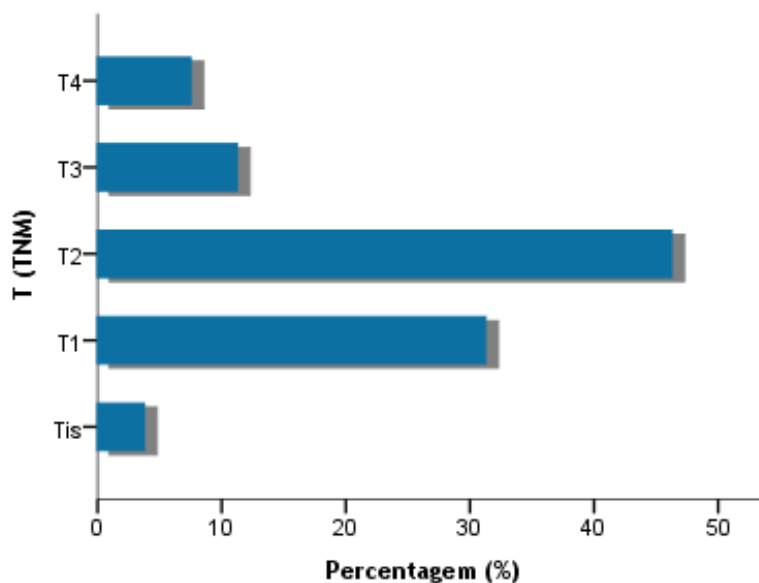


Gráfico 3. Distribuição dos T's da classificação TNM.

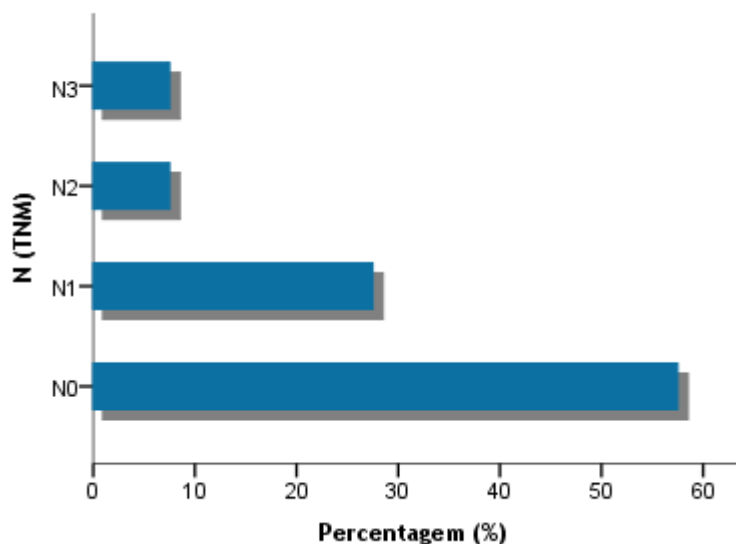


Gráfico 4. Distribuição dos N's da classificação TNM.

Quanto ao estadiamento, três mulheres (3,8%) encontravam-se no estadio 0, correspondendo ao carcinoma ductal *in situ* e vinte e três (28,8%) estavam no estadio I.

No estadio II, que compreende todos os tumores sem metástases à distância, com tamanho inferior ou igual a 50 mm de diâmetro, N0 ou N1, e tumores superiores a 50 mm, sem metástases nos gânglios linfáticos regionais (N0), encontravam-se trinta e seis doentes, totalizando 45,0% dos casos estudados. Dezoito mulheres (22,5%) encontravam-se no estadio III, tal como se pode verificar no gráfico 5.

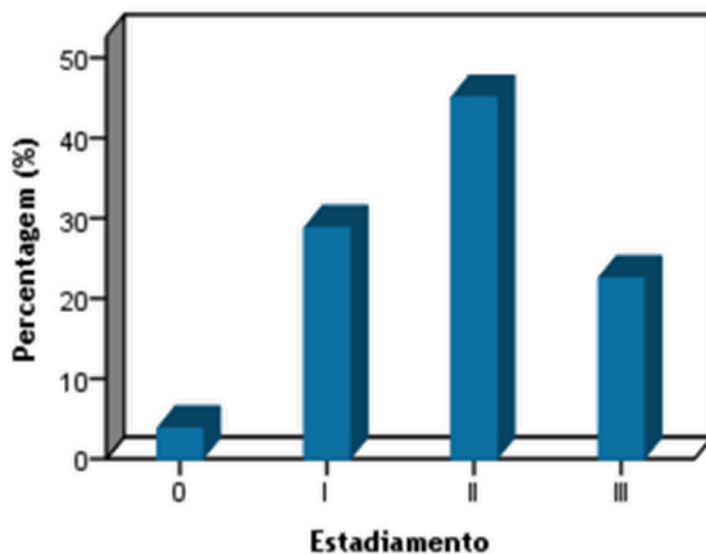


Gráfico 5. Gráfico representativo do estadiamento da doença.

Os recetores de estrogénio e de progesterona foram positivos em 73,8% e em 63,8% dos casos, respetivamente. O HER2 foi positivo em 18,8% e negativo em 77,5% dos casos. No gráfico 6 é possível observar o estado dos recetores de estrogénio, progesterona e HER2.

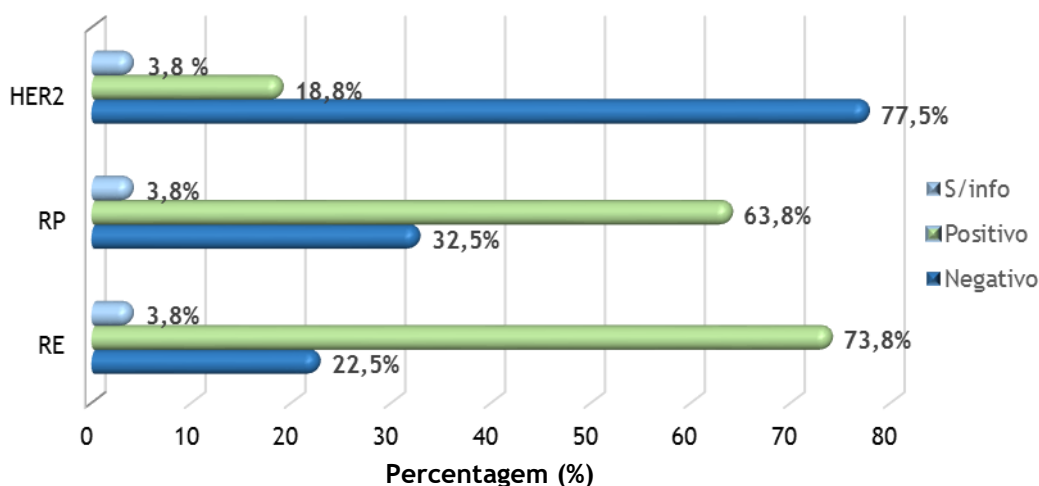


Gráfico 6. Estado dos RE, RP e HER2.

Em relação aos marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA, 25% (n=20) das mulheres apresentavam Ca 15.3 elevado na altura do diagnóstico. O CEA também estava elevado em 25% (n=20) das mulheres. Apenas 10% (n=8) das mulheres tinham os dois marcadores elevados na altura do diagnóstico.

O valor médio de Ca 15.3 aquando do diagnóstico de cancro da mama era 35,38, com desvio padrão de 114,63, e o valor médio de CEA era 3,38, com um desvio padrão de 6,82.

Relacionando o estado (normal ou elevado) dos marcadores, na altura do diagnóstico com o estadio da doença, verifica-se que o marcador CA 15.3 está mais frequentemente elevado nos estadios II (40,0%) e III (40,0%) (gráfico 7), e que o marcador CEA também está mais frequentemente elevado nos estadios II (50,0%) e III (30,0%) (gráfico 8).

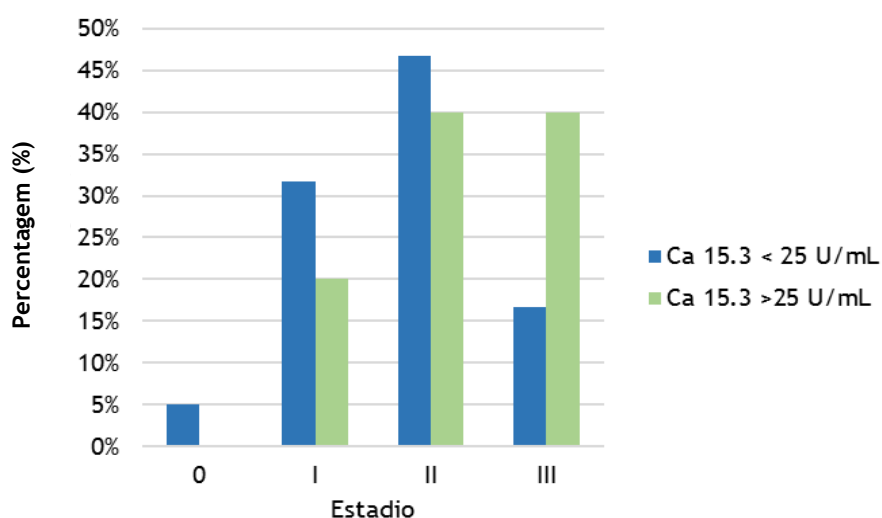


Gráfico 7. Relação entre o Ca 15.3 ao diagnóstico e o estadio da doença.

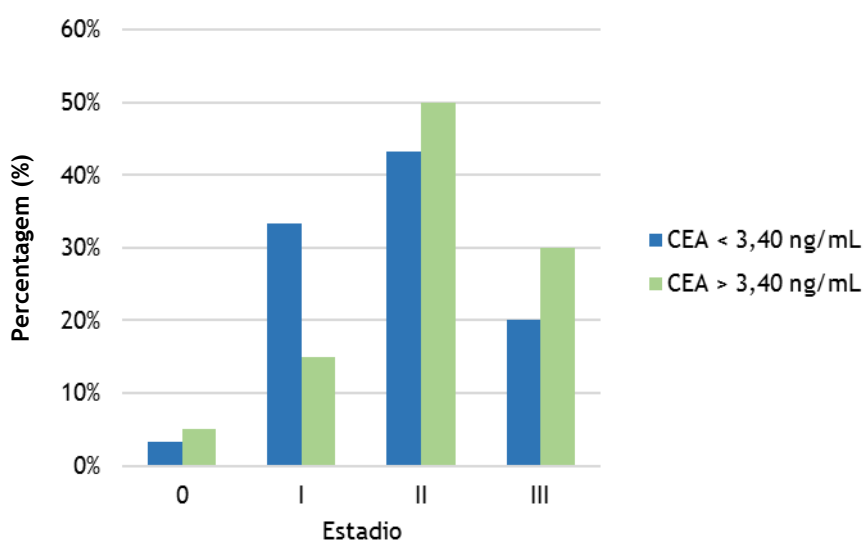


Gráfico 8. Relação entre CEA ao diagnóstico e o estadio da doença.

Em relação ao desfecho da doença a 5 anos, observou-se que 21,2% (n=17) das mulheres teve recorrência da doença primária (gráfico 9).



Gráfico 9. Gráfico relativo à existência de recorrências da doença primária.

Relativamente à localização das recorrências, assinala-se que a localização mais frequente diz respeito a metástases à distância e que a recorrência locorregional não é muito comum (n=2). Das cinco recorrências locais registadas, duas mulheres também tiveram recorrência distante, e das duas recorrências locorregionais, uma mulher teve também uma recorrência distante. O gráfico 10 ilustra as localizações mais frequentes das recorrências.

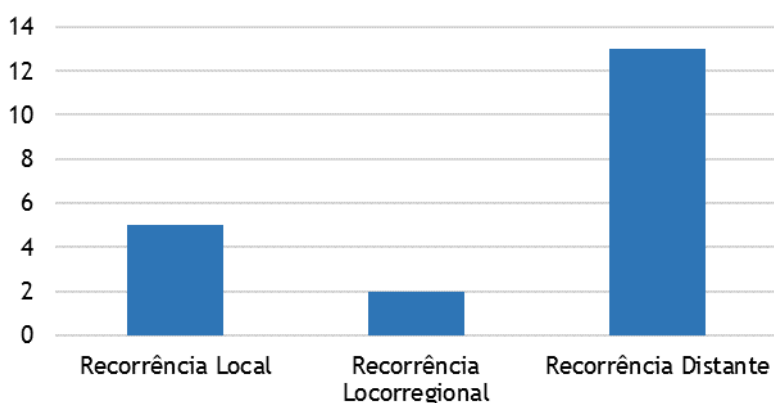


Gráfico 10. Localizações das recorrências da doença primária.

Como se pode observar no gráfico 11, a localização mais frequente das recorrências distantes foi o osso, seguida pelo fígado, pleura e ovários. Três mulheres tiveram metástases combinadas, duas no osso e fígado e uma no fígado e na pleura.

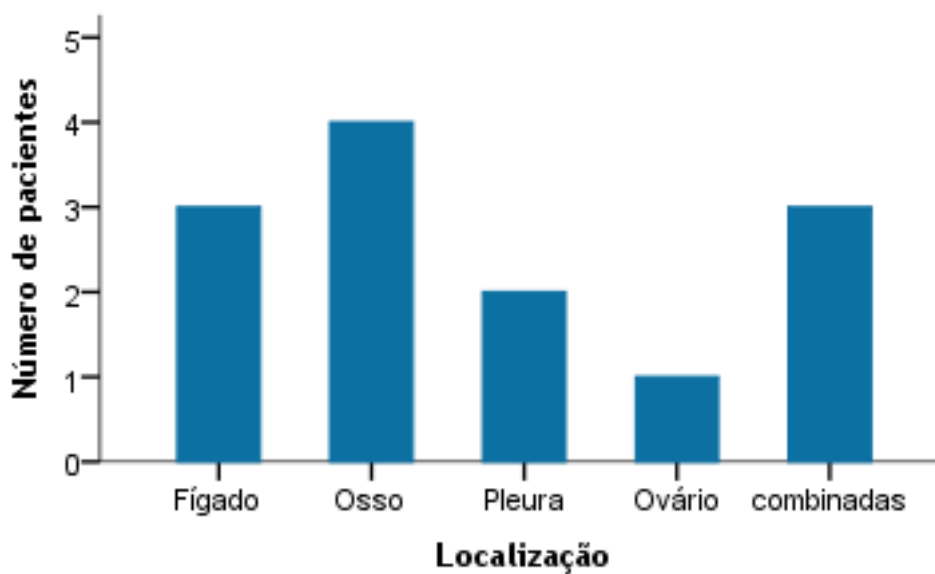


Gráfico 11. Localização das metástases.

O grau de associação entre fatores prognósticos do cancro da mama feminino e a existência de recorrência da doença primária é mostrado na tabela 2. Pela análise desta tabela pode-se inferir que o T da classificação TNM e o marcador tumoral Ca 15.3 são fatores que se relacionam de forma estatisticamente significativa com a existência de recorrência.

Tabela 2. Associação entre fatores prognósticos e recorrência da doença.

Variável	Sem Recorrência	Recorrência	P (chi-square)
Idade (anos)			
30-39	04 (80,0%)	01 (20,0%)	0,381
40-49	16 (88,9%)	02 (11,1%)	
50-59	09 (81,8%)	02 (18,2%)	
60-69	08 (80,0%)	02 (20,0%)	
70-79	19 (70,4%)	08 (29,6%)	
80-89	07 (87,5%)	01 (12,5%)	
90-99	00 (00,0%)	01 (100,0%)	
Tipo histológico			
Ductal	53 (77,9%)	15 (22,1%)	0,657
Lobular	07 (77,8%)	02 (22,2%)	
Ductal <i>in situ</i>	03 (100,0%)	00 (00,0%)	
T (TNM)			
Tis	03 (100,0%)	00 (00,0%)	0,049
T1	22 (88,0%)	03 (12,0%)	
T2	29 (78,4%)	08 (21,6%)	
T3	07 (77,8%)	02 (22,2%)	
T4	02 (33,3%)	04 (66,7%)	
N (TNM)			
N0	38 (82,6%)	08 (17,4%)	0,259
N1	18 (81,8%)	04 (18,2%)	
N2	03 (50,0%)	03 (50,0%)	
N3	04 (66,7%)	02 (33,3%)	
Estadiamento			
0	03 (100,0%)	00 (00,0%)	0,183
I	21 (91,3%)	02 (08,7%)	
II	27 (75,0%)	09 (25,0%)	
III	12 (66,7%)	06 (33,3%)	
RE			
S/info	03 (100,0%)	00 (00,0%)	0,282
Negativo	16 (88,9%)	02 (11,1%)	
Positivo	44 (74,6%)	15 (25,4%)	
RP			
S/info	03 (100,0%)	00 (00,0%)	0,649
Negativo	20 (76,9%)	06 (23,1%)	
Positivo	40 (78,4%)	11 (21,6%)	
C-erb-B2			
S/info	03 (100,0%)	00 (00,0%)	0,175
Negativo	46 (74,2%)	16 (25,8%)	
Positivo	14 (93,3%)	01 (06,7%)	
Ca 15.3 (U/mL)			
<25	51 (85,0%)	09 (15,0%)	0,018
≥25	12 (60,0%)	08 (40,0%)	
CEA (ng/mL)			
<3,40	48 (80,0%)	12 (20,0%)	0,636
≥3,40	15 (75,0%)	05 (25,0%)	

De seguida, procurámos averiguar se existe uma relação entre o tamanho do tumor e a localização da recorrência da doença primária (tabelas 3, 4 e 5) e encontramos uma associação estatisticamente significativa entre o T da classificação TNM e a localização da recorrência à distância ($p < 0,05$) (tabela 5).

Tabela 3. Relação entre o T(TNM) e recorrência local.

Varável	Sem Recorrência local	Recorrência local	P (chi-square)
Tis	03 (100,0%)	00 (00,0%)	0,185
T1	25 (100,0%)	00 (00,0%)	
T2	32 (86,5%)	05 (13,5%)	
T3	09 (100,0%)	00 (00,0%)	
T4	06 (100,0%)	00 (00,0%)	

Tabela 4. Relação entre T(TNM) e recorrência locorregional.

Variável	Sem Recorrência Locorregional	Recorrência locorregional	P (chi-square)
Tis	03 (100,0%)	00 (00,0%)	0,169
T1	24 (96,0%)	01 (04,0%)	
T2	37 (100,0%)	00 (00,0%)	
T3	09 (100,0%)	00 (00,0%)	
T4	05 (83,3%)	01 (16,7%)	

Tabela 5. Relação entre o T(TNM) e recorrência à distância.

Variável	Sem Recorrência Distante	Recorrência Distante	P (chi-square)
Tis	03 (100,0%)	00 (00,0%)	0,009
T1	23 (92,0%)	02 (08,0%)	
T2	32 (86,5%)	05 (13,5%)	
T3	07 (77,8%)	02 (22,2%)	
T4	02 (33,3%)	04 (66,7%)	

No que diz respeito aos marcadores tumorais, ao analisar a tabela 6 observa-se que não existem associações estatisticamente significativas entre recorrências da doença e o estado dos marcadores tumorais, quando nenhum destes está elevado, só Ca 15.3 está elevado, só CEA está elevado ou ambos estão elevados, na altura do diagnóstico de cancro da mama.

Tabela 6. Relação entre existência de recorrência e estado dos marcadores tumorais ao diagnóstico.

Recorrência	Nenhum marcador elevado	P (chi-square)	Só ca 15.3 elevado	P (chi-square)	Só CEA elevado	P (chi-square)	Ambos elevados	P (chi-square)
Não	41 (85,4%)	0,074	07 (58,3%)	0,061	10 (83,3%)	0,674	05 (62,5%)	0,236
Sim	07 (14,6%)		05 (41,7%)		02 (16,7%)		03 (37,5%)	

Pela análise da tabela 7, que mostra o grau de associação entre o local de recorrência da doença primária e os marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA na altura do diagnóstico, pode-se verificar que existe uma associação estatisticamente significativa entre a recorrência locorregional e o marcador Ca 15.3. No entanto, ao observar a tabela 8 não se encontram associações estatisticamente significativas entre a localização das recorrências e os marcadores tumorais, quando nenhum deles está aumentado, só o Ca 15.3 está elevado, só CEA está elevado ou ambos estão elevados.

Tabela 7. Relação entre localização das recorrências e os marcadores tumorais.

Variável	Ca 15.3 <25 U/ml	Ca 15.3 ≥25 U/ml	P (chi-square)	CEA <3,40 ng/mL	CEA ≥3,40 ng/mL	P (chi-square)
Recorrência Local						
Não	57 (76,0%)	18 (24,0%)	0,424	55 (73,3%)	20 (26,7%)	0,182
Sim	03 (60,0%)	02 (40,1%)		05 (100,0%)	00 (00,0%)	
Recorrência Locorregional						
Não	60 (76,9%)	18 (23,1%)	0,013	59 (75,6%)	19 (24,4%)	0,408
Sim	00 (00,0%)	02 (100,0%)		01 (50,0%)	01 (50,0%)	
Recorrência Distante						
Não	53 (79,1%)	14 (20,9%)	0,054	52 (77,6%)	15 (22,4%)	0,221
Sim	07 (53,8%)	06 (46,2%)		08 (61,5%)	05 (38,5%)	

Tabela 8. Relação entre a localização das recorrências e o estado dos marcadores tumorais ao diagnóstico.

Variável	Nenhum marcador elevado	P (chi-square)	Só Ca 15.3 aumentado	P (chi-square)	Só CEA aumentado	P (chi-square)	Ambos elevados	P (chi-square)
Recorrência Local								
Não	45 (93,8%)	1,000	10 (83,3%)	0,106	12 (100,0%)	0,332	08 (100,0%)	0,441
Sim	03 (06,2%)		02 (16,7%)		00 (00,0%)		00 (00,0%)	
Recorrência Locoregional								
Não	48 (100,0%)	0,079	11 (91,7%)	0,160	12 (100,0%)	0,547	07 (87,5%)	0,056
Sim	00 (00,0%)		01 (08,3%)		00 (00,0%)		01 (12,5%)	
Recorrência Distante								
Não	43 (89,6%)	0,083	09 (75,0%)	0,373	10 (83,3%)	0,966	05 (62,5%)	0,086
Sim	05 (10,4%)		03 (25,0%)		02 (16,7%)		03 (37,5%)	

Posteriormente, fomos tentar determinar se existe alguma associação entre a localização das metástases e os marcadores tumorais. Analisando a tabela 9, destacamos a relação entre o marcador tumoral CEA e metástases ósseas.

Tabela 9. Relação entre localização das metástases e marcadores tumorais.

Localização	Ca 15.3 < 25 U/ml	Ca 15.3 ≥ 25 U/ml	P (chi-square)	CEA <3,40 ng/mL	CEA ≥3,40 ng/mL	P (chi-square)
Fígado						
Não	56 (75,7%)	18 (24,3%)	0,624	55 (74,3%)	19 (25,7%)	0,624
Sim	04 (66,7%)	02 (33,3%)		05 (83,5%)	01 (16,7%)	
Osso						
Não	57 (77,0%)	17 (23,0%)	0,141	58 (78,4%)	16 (21,6%)	0,014
Sim	03 (50,0%)	03 (50,0%)		02 (33,3%)	04 (66,7%)	
Pleura						
Não	58 (75,3%)	19 (24,7%)	0,734	59 (76,6%)	18 (23,4%)	0,089
Sim	02 (66,7%)	01 (33,3%)		01 (33,3%)	02 (66,7%)	
Ovário						
Não	60 (75,9%)	19 (24,1%)	0,081	59 (74,7%)	20 (25,3%)	0,561
Sim	00 (00,0%)	01 (100,0%)		01 (100,0%)	00 (00,0%)	

Quando se relaciona a localização das metástases com os marcadores tumorais, quando nenhum está elevado, só Ca 15.3 está elevado, só CEA está elevado ou ambos estão elevados (tabela 10), verifica-se uma associação estatisticamente significativa entre a localização de metástases no osso quando os dois marcadores estão elevados na altura do diagnóstico.

A localização das metástases no ovário é estatisticamente significativa, quando o marcador tumoral Ca 15.3 está elevado na altura do diagnóstico.

Tabela 10. Relação entre a localização das metástases e estados dos marcadores tumorais ao diagnóstico.

Localização	Nenhum marcador elevado	P (chi-square)	Só Ca 15.3 elevado	P (chi-square)	Só CEA elevado	P (chi-square)	Ambos elevados	P (chi-square)
Fígado								
Não	45 (93,8%)	0,603	10 (83,3%)	0,191	11 (91,7%)	0,905	08 (100,0%)	0,396
Sim	03 (06,3%)		02 (16,7%)		01 (08,3%)		00 (00,0%)	
Osso								
Não	47 (97,9%)	0,024	11 (91,7%)	0,905	10 (83,3%)	0,191	06 (75,0%)	0,048
Sim	01 (02,1%)		01 (08,3%)		02 (16,7%)		02 (25,0%)	
Pleura								
Não	47 (97,9%)	0,337	12 (100,0%)	0,458	11 (91,7%)	0,365	07 (87,5%)	0,170
Sim	01 (02,1%)		00 (00,0%)		01 (08,3%)		01 (12,5%)	
Ovário								
Não	48 (100,0%)	0,218	11 (91,7%)	0,017	12 (100,0%)	0,672	08 (100,0%)	0,737
Sim	00 (00,0%)		01 (08,3%)		00 (00,0%)		00 (00,0%)	

Discussão

Após o diagnóstico de cancro da mama é essencial estabelecer um prognóstico, para permitir um melhor acompanhamento do doente.

Um fator prognóstico correlaciona-se com a sobrevida livre da doença, que se define pelo tempo até que ocorra recorrência da doença, e com a sobrevida global, independentemente de qualquer tratamento, e deve ser distinguido de fator preditivo, que está associado com a resposta a um determinado tratamento (15).

Tradicionalmente, critérios clínicos e patológicos como a idade do doente, tamanho do tumor, número de gânglios linfáticos com metástases, estadiamento do tumor são usados para determinar o prognóstico. Atualmente, diversos marcadores capazes de prever *outcomes*, em doentes com diagnóstico recente de cancro da mama têm sido propostos (5).

Esses marcadores de prognóstico podem ajudar a identificar doentes com um risco maior de recorrência da doença e são especialmente importantes na altura do diagnóstico, para avaliar a necessidade de terapia adjuvante, como por exemplo quimioterapia sistémica adjuvante, após a remoção cirúrgica do tumor primário (16).

O principal objetivo deste trabalho era determinar se o doseamento sérico dos marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA na altura do diagnóstico, pode prever recorrências da doença, numa população de utentes do género feminino do CHCB, com diagnóstico de cancro da mama.

Neste trabalho, a idade mediana das mulheres diagnosticadas com cancro da mama foi 66,5 anos, sendo superior à descrita noutros estudos (3,6) e houve um pico de diagnósticos na faixa etária dos 70-79 anos, o que contradiz dados epidemiológicos que sugerem que 50% dos cancros da mama ocorrem na faixa etária dos 50-69 anos (17). Esta discrepância de resultados poderá ser explicada pelo facto de mulheres entre os 45 e 69 anos, incluídas no Programa de Rastreio de Cancro da Mama, com suspeita deste cancro serem prontamente encaminhadas para o Instituto Português de Oncologia (IPO) de Coimbra ou Lisboa, não sendo por isso seguidas neste hospital. Os estudos que avaliam a influência da idade nos *outcomes* do cancro da mama têm sido pequenos e com resultados controversos (15), no presente estudo não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a idade de diagnóstico e existência de recorrência da doença, em 5 anos.

Consistente com o estudo de *Moazzezy N et al*, que incluiu 60 mulheres Iranianas (30 saudáveis e 30 diagnosticadas com carcinoma primário da mama), com o objetivo de avaliar o nível sérico dos marcadores tumorais em mulheres saudáveis e em mulheres com carcinoma invasivo da mama, no nosso estudo, a maioria das mulheres (85,0%) foram diagnosticadas com carcinoma ductal invasivo (18).

Os RE eram positivos em 73,8% das mulheres e os RP em 63,8%. Num estudo retrospectivo de *Stoenescu A et al* envolvendo 586 mulheres com cancro da mama, confirmado através de relatórios histopatológicos, 81,4% das mulheres tinham RE positivos e 63,14% apresentavam RP

positivos (19). O status hormonal é considerado um preditor muito forte de resposta a terapêutica hormonal, em doentes com cancro da mama, sendo que doentes com recetores hormonais positivos têm uma probabilidade muito maior de responder a tratamento hormonal, do que as doentes que não expressam esses recetores. Para além disso, o status hormonal tem valor prognóstico, na medida em que, durante os primeiros 4-5 anos após o diagnóstico, as doentes com RE positivo apresentam melhores *outcomes* que as doentes com RE negativo (20). O gene HER2, que pode estar sobre-expressado em 15-30% dos cancros da mama invasivos, mostrou-se positivo em 18,8% dos casos estudados (20). A maioria dos estudos publicados sobre cancros da mama, em doentes que têm gânglios linfáticos axilares positivos, referem que a sobre-expressão de HER2 se correlaciona com maus *outcomes* (20). No entanto, essa observação não é universal. *Hartmann LC et al.* avaliaram 354 casos de cancro da mama com gânglios linfáticos axilares positivos e através de uma análise multivariável, concluíram que a expressão de HER2 não era um fator prognóstico (21). Também um estudo de *Bianchi S et al.* envolvendo 230 casos de carcinomas invasivos da mama, com gânglios linfáticos negativos, conclui que a expressão de HER2 tinha um valor prognóstico muito baixo e não podia ser usado na prática clínica para predizer o desfecho clínico dos doentes (22). No nosso estudo, a expressão de HER2 não se relacionou significativamente com recorrências da doença.

Shao Y et al. analisaram 432 casos de cancro da mama, nos estadios I-III, tratadas num hospital afiliado com a Universidade de Zheng zhou, com o objetivo de investigar o valor prognóstico dos níveis séricos pré-operatórios de CA 15.3 e CEA em doentes com cancro da mama. Estes autores verificaram uma relação entre o tamanho do tumor, o envolvimento de gânglios linfáticos, estadiamento, HER2, Ca 15.3 e CEA e sobrevida livre de doença, concluindo que estes fatores eram fatores de prognóstico independentes (6). No nosso estudo foi possível verificar uma relação estatisticamente significativa entre o tamanho do tumor e a existência de recorrência da doença primária à distância. Está descrito na literatura que o tamanho do tumor é um marcador prognóstico independente para metástases, sendo que um tumor com diâmetro inferior a 2 cm tem um baixo risco de metastizar, enquanto que um diâmetro entre 2 e 5 cm tem um risco elevado de metastizar, e se o tumor for superior a 5 cm o risco de metastização é muito elevado (23). Concordante com os nossos resultados, *Jobsen J et al.* que estudaram 3963 casos submetidos a cirurgia conservadora da mama, com o objetivo de avaliar a incidência e os fatores prognósticos da recorrência ipsilateral do cancro da mama, também não obtiveram significância estatística ao relacionar o tamanho do tumor com recorrências locais da doença primária (24).

Na literatura não se encontram muitos estudos que relacionem o doseamento sérico pré-operatório dos marcadores CA 15.3 e CEA com recorrência da doença, e a maioria dos estudos que encontramos parecem sustentar um papel prognóstico para estes marcadores, referindo uma redução da sobrevida livre de doença, quando os marcadores estão elevados no pré-operatório (3,6,25). No entanto, *Uehara M et al.* num estudo retrospectivo, que envolveu mulheres com carcinoma da mama, operadas no *National Cancer Center Hospital* entre 1975 e 1994, com doseamento sérico pré-operatório de Ca 15.3 e CEA, com valores cut-off de 28

U/mL e 5 ng/mL, respetivamente, não encontraram uma relação estatisticamente significativa entre o nível dos marcadores e a sobrevida livre de doença (13) e *Stoenescu A et al.* no seu estudo retrospectivo, não encontraram correlação entre Ca 15.3 e recorrências da doença primária (19).

Um estudo retrospectivo, conduzido por *Lumachi F et al.* que pretendia avaliar se os níveis séricos pré-operatórios de CA 15.3 e CEA eram marcadores preditivos de diminuição do tempo livre de doença, avaliando 363 mulheres entre os 47-89 anos, pós-menopáusicas, com tumores pT1-2, N0-1 e M0, que efetuaram cirurgia curativa e foram seguidas durante 36 meses, concluiu que os valores basais de Ca 15.3 e CEA não eram úteis para predizer recorrência da doença, em mulheres com mais de 65 anos (26). Este estudo contrasta com o estudo da *Finek J. et al.* que avaliou 42 mulheres em idade reprodutiva e demonstrou que os marcadores Ca 15.3 e CEA contribuem de forma estatisticamente significativa para a determinação do prognóstico em mulheres em idade reprodutiva (27). Estes estudos parecem sugerir que a menopausa tem impacto na capacidade destes marcadores predizerem recorrências da doença, e seria de interesse, a realização de estudos comparativos, que comparassem mulheres pós-menopáusicas com mulheres em idade reprodutiva, para averiguar se existe um grupo que possa beneficiar mais com o doseamento sérico destes marcadores.

Que seja do nosso conhecimento, não existem estudos publicados que relacionem as recorrências da doença e a localização das recorrências, com os marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA quando só um destes marcadores está elevado e quando ambos estão elevados. No presente estudo não encontramos significância estatística nessas relações, apesar dos marcadores estarem mais frequentemente elevados em estadios mais avançados da doença, que geralmente se caracterizam por tumores mais agressivos.

Pelos resultados controversos verificados na literatura e ausência de fortes evidências que apoiem o valor prognóstico destes marcadores tumorais no cancro da mama, a *ASCO* afirmou que os dados disponíveis eram insuficientes para recomendar o uso do Ca 15.3 para rastreio, diagnóstico, estadiamento e monitorização de recorrências após tratamento do carcinoma primário da mama (8). Também as guidelines da *European Society for Medical Oncology (ESMO)* para diagnóstico, tratamento e *follow-up* de cancro da mama primário, referem que a maioria dos pacientes não beneficiam de avaliação com marcadores tumorais, uma vez que as metástases à distância assintomáticas são muito raras (2).

No que diz respeito à localização das metástases, está descrito na literatura que a localização das metástases não é aleatória, e que frequentemente depende das características do tumor primário (11). Os poucos estudos realizados para tentar correlacionar os marcadores Ca 15.3 e CEA com a localização das metástases no cancro da mama, têm revelado resultados controversos. *Yerushalmi R et al.* não encontraram significância estatística entre os níveis de Ca 15.3 e CEA e a localização das metástases (28). *Geng B et al.* referiram que o Ca 15.3 se relaciona com metástases ósseas (4). *Lee JS et al.* observaram uma relação entre o Ca 15.3 e metástases ósseas e hepáticas, e entre o CEA e metástases hepáticas (29). Os nossos resultados mostram que o fato de os dois marcadores estarem elevados na altura do diagnóstico, pode ser

preditor de metástases ósseas, e de forma concordante com os resultados de *Tserkezoglou et al.* o Ca 15.3 mostrou uma relação estatisticamente significativa com metastização ovárica (30), contudo, mais estudos devem ser realizados para aprofundar conhecimentos sobre esta temática.

Há uma crescente preocupação em encontrar fatores prognósticos para o cancro da mama, e para além dos marcadores séricos Ca 15.3 e CEA, outros fatores biomoleculares e genéticos têm sido estudados (5,6). Em Portugal já se encontra disponível o *Mammaprint*, um teste comercial *multi-gene*, que avalia 70 genes e pode ser usado em cancros da mama com estadiamento patológico, pN0-N1 (2). Este teste foi recentemente validado num ensaio clínico prospetivo MINDACT, que concluiu que a combinação deste teste genético com fatores clínicos e patológicos tradicionais, fornece informações valiosas para a seleção de doentes que poderão beneficiar de quimioterapia adjuvante (31).

Limitações do estudo

Tendo em conta que este trabalho tem direção retrospectiva, não podemos descurar as limitações inerentes à recolha de dados, que foi efetuada pela consulta de processos clínicos, o que depende de registos claros e completos da informação, embora tenham sido excluídas mulheres que não apresentavam dados suficientes de todos os parâmetros analisados. Outra limitação deste estudo é a baixa taxa de recorrências da doença, o que pode influenciar a análise estatística, nomeadamente na inferência de relações estatisticamente significativas. Outro fator que dificulta a determinação da causalidade nas relações encontrada é o fato do estudo ter um desenho transversal. Por fim, como o estudo foi efetuado numa única instituição, deve-se ter cuidado com a generalização dos resultados, que não têm tanta força como a que teria se fosse um estudo populacional.

Conclusão

Com base nos resultados obtidos neste estudo, não podemos considerar os níveis pré-operatórios dos marcadores tumorais Ca 15.3 e CEA como fatores prognósticos de recorrência do cancro da mama.

Consideramos relevante a realização de estudos prospetivos, que avaliem a utilidade clínica destes marcadores e o seu valor prognóstico, em mulheres em idade reprodutiva e na menopausa, de preferência multi-institucional ou mesmo nacional, no sentido de generalizar os resultados obtidos.

Sugerimos também uma avaliação custo-benefício à utilização dos marcadores tumorais, na avaliação de mulheres com cancro da mama, no CHCB, pois numa altura em que existem plataformas online, como a *Adjuvant! Online* (32), que estimam o risco de *outcomes* negativos (mortalidade relacionado com o cancro ou recorrência da doença), e não recorrem a estes marcadores, e considerando os custos diretos e indiretos, relacionados com a requisição desnecessária de exames complementares de diagnóstico, tendo por base resultados falsos-positivos destes marcadores, e as consequências emocionais e psicológicas que os resultados falsos-positivos e falsos-negativos provocam nos doentes, seria pertinente averiguar a utilidade clínica destes marcadores.

Bibliografia

1. André M do R, Amaral S, Mayer A, Miranda A, Alcazar A, Miranda A, et al. Sobrevivência de cancro da mama e factores associados: Resultados do Registo Oncológico Regional Sul. *Acta Med Port.* 2014;27(3):325-30.
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Supplement 5):v8-30.
3. Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim SI, Park BW. Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1225-31.
4. Geng B, Liang M, Ye X, Zhao W. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Molecular and clinical oncology.* 2015;232-6.
5. Duffy MJ, Walsh S, McDermott EW, Crown J. Biomarkers in Breast Cancer: Where Are We and Where Are We Going? [Internet]. 1st ed. Vol. 71, *Advances in Clinical Chemistry.* Elsevier Inc.; 2015. 1-23 p. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2015.05.001>.
6. Shao Y, Sun X, He Y, Liu C, Liu H. Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One.* 2015;10(7):1-11.
7. Pedersen AC, Sørensen PD, Jacobsen EH, Madsen JS, Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(7):1511-9.
8. Sandri MT, Salvatici M, Botteri E, Passerini R, Zorzino L, Rotmensz N, et al. Prognostic role of CA15.3 in 7942 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):317-26.
9. Appropriate use of tumour markers [Internet]. Best tests. 2010. p. 8-13. Available URL: from: http://www.bpac.org.nz/tumor_markers. Accessed December 5, 2016.
10. Asad-Ur-Rahman F, Saif MW. Elevated Level of Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Search for a Malignancy: A Case Report. *Cureus [Internet].* 2016;8(6):e648. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27446768>.
11. Martins D, Beca F, Schmitt F. Metastatic breast cancer: Mechanisms and opportunities for cytology. *Cytopathology.* 2014;25(4):225-30.
12. Stieber P, Nagel D, Blankenburg I, Heinemann V, Untch M, Bauerfeind I, et al. Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer-A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients. *Clin Chim Acta [Internet].* 2015;448:228-31. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.022>.

13. Uehara M, Kinoshita T, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Iwamoto E, Fukutomi T. Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(5):447-51.
14. American Joint committee on cancer, Breast Cancer Staging 7th Edition. [Internet] :1-2. Available from: URL: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf>. Accessed December 14, 2016.
15. Cianfrocca M GL. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;606-16.
16. Duffy MJ, Crown J. Precision treatment for cancer: Role of prognostic and predictive markers. *Informa Healthcare journal*.2014;8363(1):30-45.
17. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-szatan K, Miotła P, Starostawska E. Review paper Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(3):196-202.
18. Moazzezy N, Farahany TZ, Oloomi M, Bouzari S. Relationship between Preoperative Serum CA15-3 and CEA Levels and Clinicopathological Parameters in Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:1685-8.
19. Stoenescu A, Herr D, Gerlinger C, Solomayer EF, Juhasz-böss I, Radosa J. The potential role of preoperative serum cancer antigen CA 15-3 in the prognosis of breast cancer. *J. Gynaecol. Obstet*. 2015; 115-9.
20. Levanat S. Tumor markers in breast cancer - Evaluation of their clinical usefulness Tumor Markers in Breast Cancer - Evaluation of their Clinical Usefulness. *Coll. Antropol*. 2011; 241-247.
21. Farr GH, Joseph PG, Maihle NJ, Ph D, Krook JE, Witzig TE. Prognostic Value of c-erbB2 Overexpression in Axillary Lymph Node Positive Breast Cancer Results from a Randomized Adjuvant Treatment Protocol. *Cancer*. 1994; 74:2956-63.
22. Bianchi S, Paglierani M, Zampil G, Cardona G, Cataliotti L, Bonardi R, et al. Prognostic significance of c-erbB-2 expression in node negative breast cancer. *Br. J. Cancer*. 1993;625-9.
23. Weigelt B, Peterse JL, Veer LJ Van. Reviews breast cancer metastasis. *Nature Reviews Cancer*. 2005;591-602.
24. Jobsen J, Palen J Van Der, Riemersma S, Heijmans H, Ong F, Struikmans H. Pattern of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Breast-Conserving Therapy. *Radiat Oncol Biol* [Internet]. 2014;89(5):1006-14. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.039>.
25. Park B, Oh J, Kim J, Park SH, Kim K, Kim JH, et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Annals of Oncology*. 2008;675-81.
26. Lumachi F, Basso SMM, Bonamini M. Relationship between Preoperative Serum Markers CA 15-3 and CEA and Relapse of the Disease in Elderly (> 65 years) Women with Breast Cancer. *Anticancer Research*. 2010; 30:2331-4.
27. Finek J, Jr LH, Topolcan O, Elgrova L, Skalova A, Pecen L. The Importance of Prognostic Factors in Premenopausal. *Anticancer Research*. 2007;27:1893-6.

28. Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, Speers C, Woods R, Knight B, et al. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes : frequency of elevation and correlation with outcome. *Annals of Oncology*. 2012; 23:338-45.
29. Sang J, Seho L, Ji P, Park M, Park B. Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*.2013; 141:477-84.
30. Tserkezoglou A, Kontou S, Hadjieleftheriou G, Apostolikas N, Vassilomanolakis M, Sikiotis K. Primary and Metastatic Ovarian Cancer in Patients with Prior Breast Carcinoma . Pre-operative Markers and Treatment Results. *Anticancer Research*. 2006; 26:2339-44.
31. Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatchian M, Smilde TJ, Sotiriou C, et al. *new england journal*. 2016;717-29.
32. Adjuvant! Online [Internet]. Available from: <https://www.adjuvantonline.com/>. Accessed January 29,2017.

Anexos

Anexo 1 - Classificação TNM e estadiamento do cancro da mama segundo a *American Joint Committee, 7th Edition*

Classificação TNM	
Tumor (T)	
Tx	Tumor não pode ser documentado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 20 mm de maior diâmetro: T1mic (Microinvasivo): ≤ 1 mm. T1a - > 1 mm e ≤ 5 mm T1b - > 5 mm e ≤ 10 mm T1c - > 10 mm e ≤ 20 mm
T2	Tumor > 20 mm, mas ≤ 50 mm de maior diâmetro
T3	Tumor > 50 mm de maior diâmetro
T4	Tumor de qualquer dimensão com extensão a: T4a - Parede torácica (para além do músculo peitoral) T4b - Pele: edema, pele de laranja, ulceração, nódulos satélites T4c - T4a + T4b T4d - Carcinoma inflamatório
Gânglios Linfáticos (N)	
pNx	Não podem ser documentados
pN0	Ausência de metástases ganglionares
pN1	Micrometástases ou metástases em 1-3 gânglios linfáticos axilares: pN1mi (Micrometástases) - > 0.2 mm e ≤ 2.0 mm pN1a- Metástases em 1-3 gânglios axilares, com pelo menos uma > 2.0 mm pN1b- Metástases nos gânglios mamários internos com micrometástases ou macrometástases detetadas pela técnica do gânglio sentinela pN1c- Metástases em 1-3 gânglios linfáticos axilares e nos gânglios mamários internos
pN2	Metástases em 4-9 gânglios linfáticos axilares ou em gânglios linfáticos mamários internos na ausência de metástases ganglionares axilares: pN2a- Metástases em 4-9 gânglios com pelo menos um > 2.0 mm pN2b- Metástases em gânglios linfáticos mamários internos na ausência de metástases ganglionares axilares
pN3	Metástases em 10 ou mais gânglios linfáticos axilares, infraclaviculares, gânglios linfáticos mamários internos, ou gânglios linfáticos supraclaviculares: pN3a- 10 ou mais gânglios linfáticos axilares com pelo menos um > 2.0 mm; ou metástases nos gânglios infraclaviculares pN3b- Metástases em gânglios linfáticos mamários internos na presença de um ou mais gânglios linfáticos axilares ou >3 gânglios axilares e gânglios linfáticos mamários internos com micrometástases ou macrometástases

	pN3c- Metástases em gânglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterais
Metástases (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância

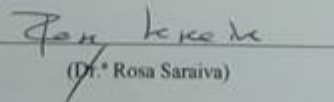
Estadiamento tumoral			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Anexo 2 - Aprovação pela Comissão de Ética em Saúde do CHCB, EPE

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

06 JAN 2015

Recob/c
2015/12/29

Parecer:	Despacho:
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º 103/2015 - "Fatores prognósticos no cancro da mama feminino".	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 116/GII
DE: Gabinete de Investigação e Inovação	Data 28/12/2015
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Daniela-Silva Marques Pereira, aluna de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Fatores prognósticos no cancro da mama feminino", a realizar no Departamento de Saúde da Criança e da Mulher, no serviço de Ginecologia e Obstetria deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º 81/2015, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p>A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p> (Dr.ª Rosa Saraiva)</p>	

RS/MA

Pág. 1 / 1