
Proteína C Reativa como biomarcador no prognóstico de cancro de mama: síntese da evidência através de um modelo Bayesiano hierárquico

Maria Celeste Bernardo¹, Jaime Combadão¹ e Ana Jaleco¹

¹Universidade Atlântica, Barcarena, Oeiras

Resumo

Objectivo: Alguns estudos recentes têm evidenciado uma associação entre valores plasmáticos elevados de PCR e um pior prognóstico de cancro de mama. O objetivo do nosso estudo foi sintetizar essa mesma associação com base em estudos recentes realizados sobre o tema.

Métodos: Com base no motor de busca PubMed fizemos uma pesquisa sistemática a partir da qual obtivemos 7 artigos. Tivemos também acesso a um artigo de revisão sistemática e meta-análise “Prognostic role of C-reactive protein in breast cancer: a systematic review and meta-analysis” a partir do qual realizamos um estudo de síntese da evidência através de um modelo Bayesiano hierárquico. Dentro dos artigos analisados, diferenciámos os artigos que evidenciavam associação entre valores plasmáticos elevados de PCR em doentes com cancro de mama com metástases e doentes com cancro de mama sem metástases. Agrupámos ainda as populações em duas situações distintas, sobrevivência geral (SG) e sobrevivência específica com cancro de mama (SEC).

Resultados: A análise realizada abrangeu dez artigos com uma população total de 4 502 participantes. Na avaliação para a SG, com níveis de PCR elevados e na presença de cancro de mama com metástases, obteve-se uma Razão de Risco (RR) de 1,42 (IC 95%, 0,72-2,62); na avaliação na presença de cancro de mama sem metástases o valor da RR foi de 1,63 (IC 95%, 1,20-2,30). Relativamente à avaliação da SEC, níveis elevados de PCR na presença de cancro de mama com metástase obteve-se uma RR de 1,94 (IC 95%, 0,72-5,18) e sem metástases uma RR de 2,25 (IC 95%, 0,72-6,79).

Conclusões: Realizámos uma síntese de estudos publicados sobre o tema, os quais revelaram que a presença de níveis plasmáticos elevados de PCR está significativamente associada com uma pior sobrevivência na presença de cancro de mama. Concluímos que o doseamento desta proteína, quando detetados níveis elevados, é um forte indicador de mau prognóstico na presença de cancro de mama. Quando o cancro já se encontra disseminado, com metástases, o doseamento da PCR pode ser um parâmetro importante, não sendo tão informativo.

Abstract

Background: Recent studies have shown an association between higher plasma CRP levels and poor prognosis of breast cancer. The aim of our study was to synthesize this evidence, based on studies conducted on the topic.

Methods: Based on the PubMed search engine did a systematic search of which we obtained 7 articles. We also had access to a systematic review and meta-analysis "Prognostic role of C-reactive protein in breast cancer: a systematic review and meta-analysis" from which we conducted a synthesis of evidence through a hierarchical Bayesian model. In our screening, we differentiated studies that evidenced association between higher plasma CRP in patients with breast cancer and metastatic breast cancer patients without metastases, as well as the populations grouped in two distinct situations: overall survival (OS) and specific survival with breast cancer (CSS).

Results: The analysis was conducted with ten articles, covering a pooled population of 4,502 participants. For the OS, elevated CRP levels in the presence of breast cancer metastases showed an Hazard Risk (HR) of 1,42 (IC 95%, 0,72-2,62), and in the presence of breast cancer metastases an HR of 1,63 (IC 95%, 1,20-2,30). On the assessment of the CSS, elevated levels of CRP, in the presence of metastatic breast cancer showed HR of 1,94 (IC 95%, 0,72-5,18) and without metastases 2,25 (IC 95%, 0,72-6,79).

Conclusions: We have compiled a summary of studies on the subject which indicated that the presence of elevated plasma levels of CRP is significantly associated with worse survival in the presence of breast cancer. Detecting high levels of PCR, in its assay, is a strong indicator of poor prognosis in the presence of located breast cancer. When the same is already spread metastases the CRP assay can be an important parameter, but it is not as informative.

Palavras-chave: cancro de mama, proteína C reativa, biomarcadores, meta-análise, exposição, risco relativo.

Abreviaturas: PCR: Proteína C Reativa; SG: sobrevivência geral; SEC: sobrevivência específica com cancro; RC: Razão de chances; RR: Razão de risco; IC: Intervalo de confiança

Introdução

O cancro de mama é uma patologia que afeta milhões de mulheres em todo o mundo (Zhou J, 2004) sendo considerado o tumor maligno feminino mais comum (OMS, 2011). Dados epidemiológicos relatam que no Reino Unido há aproximadamente 42000 novos casos em cada ano (Boyle P, 2008), sendo que em Portugal surgem 4000 dos quais 90% têm grande probabilidade de serem curáveis (Portal da saúde, 2005).

Com o surgimento do cancro ocorre uma inflamação como resposta do sistema imunitário para manter a homeostasia dos tecidos (Medzhitov, 2010). Assim, a proliferação de cancro começa com uma inflamação em redor das células cancerígenas (Praveen Ravishankaran, 2011), situação essa que conduz a uma inflamação de maiores proporções invadindo cada vez mais células saudáveis e formando metástases (Kristine H Allin, 2011).

As modalidades de tratamento atualmente disponíveis dividem-se no tratamento local (cirurgia e/ou radioterapia) e no tratamento sistémico (quimioterapia e/ou terapia hormonal e/ou terapia biológica), (Portal da saúde, 2005) tendo estas terapias o objetivo de travar ou controlar a progressão da doença.

É cada vez mais reconhecido, que as situações que resultam em cancro não são exclusivamente determinadas pelas características do tumor, mas também pelos fatores de resposta do hospedeiro (AM Al Murri J. B., 2006).

Neste panorama é de extrema importância a educação da mulher e dos profissionais de saúde para o reconhecimento dos sinais e sintomas do cancro de mama, bem como um acesso mais rápido e facilitado aos serviços de saúde, tendo sido implementada mundialmente desde 2009, uma estratégia de rastreio de diagnóstico precoce através da realização da mamografia de rastreio, a ecografia mamária e o auto - exame da mama (OMS, 2011).

Como meio de diagnóstico, para além da realização de biópsia (técnica confirmatória), existe outra técnica não invasiva de diagnóstico precoce que consiste em aspirar do mamilo um fluido biológico, (NAF), com o objetivo de detetar células que apresentam estrutura genética mais suscetível para o desenvolvimento de cancro de mama (Mannello F, 2009).

Vários fatores de risco podem aumentar a suscetibilidade de desenvolvimento de cancro de mama, dos quais se destacam a exposição a radiações ionizantes em idade inferior a 40 anos, a ingestão regular de bebidas alcoólicas, a obesidade e o sedentarismo (Bordin P, 2008). Também o aumento excessivo de peso, principalmente após a menopausa (Macciò A, 2009) se apresenta como fator de risco elevado.

Por outro lado a existência de síndrome metabólico parece estar associado a uma maior predisposição para o desenvolvimento de cancro de mama (Krebs EE, 2006). Essencialmente a presença de Diabetes Mellitus aumenta essa mesma predisposição devido a alterações na hormona da insulina, citocinas e fatores de crescimento (Macciò A, 2009). Alguns estudos recentemente realizados têm associado o cancro de mama com uma possível resistência à insulina, (Vigneri R, 2009) estudos esses que não foram conclusivos.

No entanto, é opinião corrente que fatores de risco mais relevantes são os relacionados com a idade, estilo de vida, menopausa, parto e terapêutica anticoncepcional ou reposição hormonal utilizada (John EM & Registry, 2004).

Outros fatores de origem genética, atualmente bem conhecidos devido a grandes progressos na área da genética, são representados pelos genes BRCA 1 e 2 que conferem uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de cancro de mama ao longo da vida (S Gad, 2002)

Mesmo em pacientes já anteriormente tratados para o cancro de mama, elevados níveis de adiposidade corporal devido aos tratamentos apresenta-se como possível fator de risco para a recorrência da doença, (Hebert JR, 1988) assim como elevações da resposta inflamatória, (Pasanisi P B. F., 2006) potenciam uma reduzida sobrevivência nos pacientes com esta patologia.

Dada a importância de obter um diagnóstico rápido, no decorrer da prática clínica recorre-se à deteção de biomarcadores/marcadores biológicos, os quais têm como principal utilidade indicarem a ocorrência de uma determinada função normal ou patológica decorrente no organismo (Prisack HB, 2005) demonstrando estes grande utilidade no diagnóstico, identificação e prognóstico de uma determinada doença.

A PCR é um desses biomarcadores sendo esta uma proteína produzida pelo fígado com especial importância na deteção de processos inflamatórios e/ou infecciosos e também como

um marcador “anti - infecção” fundamental no contexto do sistema imunitário (Praveen Ravishankaran, 2011) apresentando-se também elevada perante inflamações crónicas.

Ao longo do tempo tem sido relatado que a inflamação crónica está envolvida na transformação maligna e os riscos de cancro estão aumentados quando os níveis plasmáticos de PCR se apresentam elevados (Erlinger TP, 2004). Neste sentido, tem sido demonstrado que níveis plasmáticos de PCR são mais elevados em casos de cancro invasivo (Praveen Ravishankaran, 2011). No entanto o aumento dos níveis plasmáticos de PCR pode também ser observado noutras situações, funcionando como um marcador de risco inespecífico, nomeadamente em doenças cardiovasculares, síndrome coronário agudo, doença pulmonar obstrutiva crónica, etc., (Wolfgang Koenig, 2008) devido a estas patologias estarem associadas a uma resposta inflamatória crónica.

Sabe-se que a maioria dos tumores da mama secretam muitas citocinas sendo a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) as que apresentam níveis plasmáticos mais elevados normalmente associados com elevados níveis plasmáticos de PCR, (Bachelot T, 2003) facto que tem sido relacionado com um estadio avançado da doença, morbilidade e aparecimento de metástases em outras zonas do corpo (Adler HL, 1999), ou seja, quando a doença já se encontra disseminada.

No caso específico de pacientes com cancro de mama têm sido observadas concentrações plasmáticas elevadas de PCR antes da cirurgia, e ainda mais elevadas em pacientes com a doença num estadio mais avançado, sugerindo assim que a elevação dos níveis plasmáticos de PCR poderá estar diretamente relacionada com a carga tumoral e a sua progressão (Brandon L. Pierce, 2009).

Neste contexto, alguns estudos realizados anteriormente relataram uma associação entre valores plasmáticos elevados de PCR e um pior prognóstico para pacientes com cancro de mama, (Pierce BL, 2009; Kristine H Allin, 2011; Mc Millan DC, 2001) enquanto que outros estudos não mostraram qualquer associação significativa entre as duas situações (AM A1 Murril C. W., 2007; Pasanisi P.V.E., 2008).

Apresentada esta problemática, conclui-se a relevância da realização de uma revisão sistemática com meta-análise, de modo a reunir os resultados de estudos realizados

anteriormente, com o objetivo de avaliar inequivocamente o impacto da PCR como biomarcador no cancro da mama.

Métodos

Estratégia de pesquisa

Para a realização deste estudo foram efetuadas duas pesquisas na base de dados MEDLINE, seguindo como critério de inclusão artigos publicados a partir de 01/01/2007. A primeira pesquisa foi realizada a 13/03/2013 com as palavras-chave “breast cancer and C reactive protein”. A segunda pesquisa realizada com o mesmo critério de inclusão, ocorreu a 20/03/2013, sendo esta considerada uma pesquisa mais restrita com as palavras chave “breast cancer, C reactive protein and biomarkers”. Há ainda a salientar que alguns artigos avaliados foram encontrados na bibliografia de artigos utilizados inicialmente.

Neste contexto os critérios de inclusão utilizados na seleção dos artigos foram: artigos originais; artigos escritos em língua inglesa; artigos com valores plasmáticos de PCR; estudos retrospectivos e prospetivos (estudos transversais para medir a associação entre níveis plasmático de PCR e a presença de cancro de mama).

Os critérios de exclusão utilizados na seleção dos artigos foram: artigos que direcionavam a sua atenção para outro tipo de cancro; artigos que envolviam outros biomarcadores desviando a atenção relativamente à PCR; artigos publicados anteriormente à data inicialmente estabelecida; artigos de revisão; artigos com falta de informação importante (tamanho da amostra, razão de risco (RR), intervalo de confiança (IC), valor de p ou outra medida relacionada).

Avaliação da qualidade da pesquisa

Tivemos especial atenção na escolha de artigos que evidenciavam associação entre valores plasmáticos elevados de PCR em doentes com cancro de mama com metástases e doentes com cancro de mama sem metástases, assim como agrupamos as populações em duas situações distintas, sobrevivência geral (SG) e sobrevivência específica com cancro (SEC).

Extração de dados

A estrutura deste estudo segue os parâmetros PRISMA (Moher D, 2009) para a realização de meta-análises. Os artigos foram selecionados tendo em atenção as características clínicas da população em estudo (estádio da doença, idade e tamanho da amostra), o tipo de estudo realizado, os valores plasmáticos de PCR nas duas situações: doentes com cancro de mama com metástases, doentes com cancro de mama sem metástases, SG e SEC tendo em conta o intervalo de confiança (IC) de 95%.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do software WinBugs 1.4.3, segundo um modelo Bayesiano hierárquico de três níveis. Este modelo, anteriormente introduzido (Prevost TC, 2000), modela os efeitos aleatórios a dois níveis de uma meta-análise (Hopkins R, 2008), incluindo ainda um terceiro nível, de modo a permitir a avaliação do efeito entre os diferentes tipos de estudos.

Este modelo avalia a variabilidade entre os diferentes estudos, fazendo uma estimativa para cada tipo de estudo. Tem-se, assim a capacidade de lidar com um nível de incerteza adicional relacionado com o desenho do estudo (Ades AE, 2008).

Resumindo, os três níveis agrupados detetam as incertezas existentes no estudo, tipo de estudo e tipo de população.

Embora este modelo possa possuir mais do que dois tipos de modelo de estudo, a aplicação apresentada faz uma evidência combinada a partir de dois tipos de modelo de estudo, metásticos e não metásticos.

Este modelo pode ser descrito da seguinte forma:

$$Y_{ij} \sim \text{Normal}(\psi_{ij}, s_{ij}^2) \quad (1)$$

$$\psi_{ij} \sim \text{Normal}(\theta_i, \sigma_i^2) \quad (2)$$

$$\theta_i \sim \text{Normal}(\mu, \tau^2) \quad (3)$$

($i = 1$ ou 2 para os dois tipos de estudo; $j = 1, \dots, k_i$ estudos).

No primeiro nível (equação 1) Y_{ij} é o risco relativo estimado no estudo tipo i que é distribuído normalmente com a média ψ_{ij} e a variância s_{ij}^2 . O ψ_{ij} representa o efeito subjacente sobre o risco relativo no estudo tipo i . No segundo nível, (equação 2), o ψ_{ij} é distribuído normalmente segundo um efeito global para o tipo de estudo θ_i , com σ_i^2 representando a variabilidade entre os estudos relativamente aos estudos tipo i . No terceiro nível (equação 3) o efeito do tipo do estudo é distribuído sobre uma população; μ , com τ^2 representando assim a variabilidade.

Resultados

A nossa pesquisa foi realizada no sítio em linha (www.PubMed.org) contendo a base de dados MEDLINE. A primeira pesquisa ocorreu a 13/03/2013 com as palavras-chave “breast cancer and C reactive protein” tendo sido encontrados 207 artigos, dos quais excluímos 112 porque não englobavam estudos com os dois elementos de pesquisa. Após avaliação dos restantes 95 artigos excluímos 89 com base nos critérios de inclusão e exclusão já descritos (figura 1).

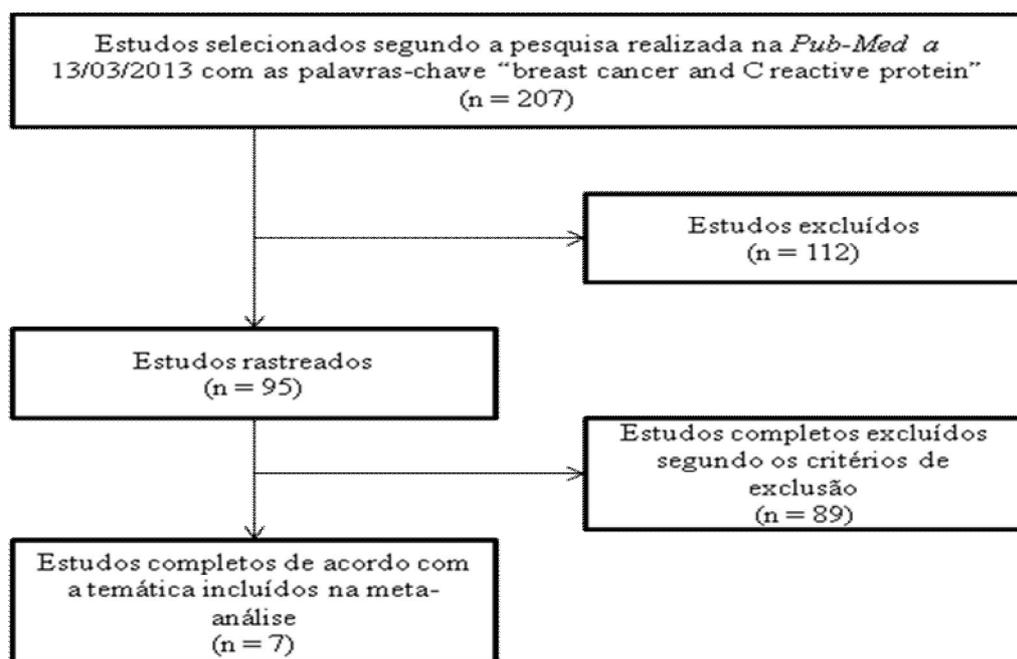


Figura 1. Diagrama de fluxo da primeira pesquisa.

Realizou-se uma segunda pesquisa, mais restrita, a 20/03/2013 com as palavras chave “breast cancer, C reactive protein and biomarkers” a partir da qual foram encontrados 90 artigos dos quais excluimos 83 com base nos critérios de inclusão e exclusão já referidos e finalmente foram seleccionados 7 artigos para a realização da meta-análise. (figura 2).

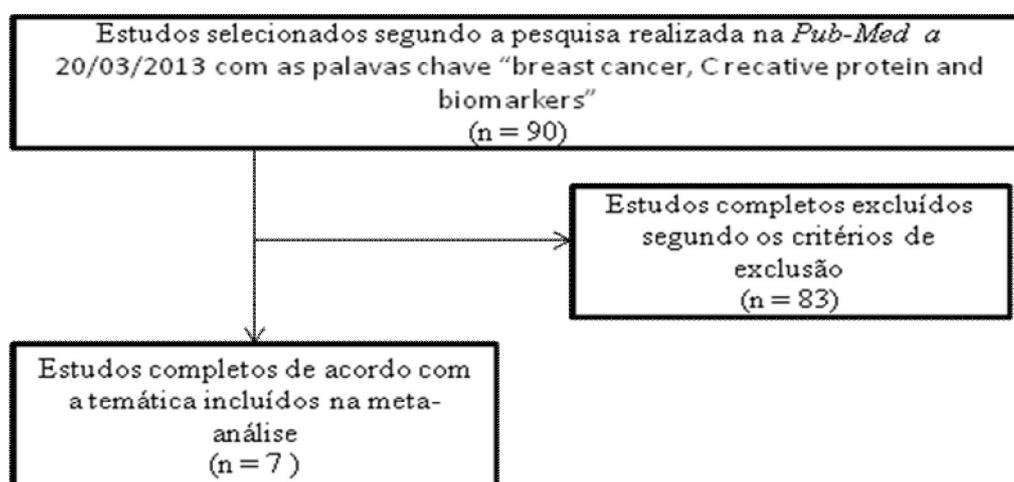


Figura 2. Diagrama de fluxo da segunda pesquisa.

No decorrer da nossa meta-análise, (20/05/2013), conseguimos ter acesso a um artigo de revisão sistemática e meta-análise “Prognostic role of C-reactive protein in breast cancer: a systematic review and meta-analysis” (Yijie Han^{1*}, 2011) publicado no International Journal Biological Markers em 2011. Esta meta análise foi realizada abrangendo dez artigos com uma população total de 4 502 participantes oriundas de UK, Dinamarca, Itália USA e Japão.

Todos os estudos são prospetivos à exceção do estudo de (McMillan DC, 2001), que é retrospectivo, dentro dos quais as participantes dos mesmos situavam-se numa faixa etária entre os 21 e os 85 anos.

As patologias avaliadas foram: cancro de mama e cancro de mama com metástases. Neste sentido foi avaliada a sobrevivência geral e sobrevivência específica com cancro assim como os valores de corte e o RR de cada estudo (tabela 1).

Tabela 1. Características e resultados dos estudos incluídos na meta-análise

Autor, data	Origem da amostra (n)	Tipo de estudo	Amostra (n)	Idade	Patologia	Valores de corte	Análises de sobrevivência	Razão de risco
(Albuquerque KV, 1995)	UK	P	85	60,52 +/-12.22	CMM	10 mg/mL	SG	CS
(Kristine H Allin, 2011)	Dinamarca	P	2910	48-74	CM	1,04-3,24 mg/L	SG, SEC	RE
(Heys SD, 1998)	UK	P	77	30-73	CM	2 mg/L	SG	RE
(McMillan DC, 2001)	UK	R	99	29-89	CM	---	SG, SEC	RE
(AM Al Murri1 J. B., 2006)	UK	P	96	21-75	CMM	10mg/L	SEC	RE
(AM Al Murri1 C. W., 2007)	UK	P	300	---	AOCM	10 mg/L	SG, SEC	R
(Pasanisi P V. E., 2008)	Itália	P	96	56,8 +/- 5,6	CM	0,68-1,75 mg/L	SG	DA
(Pierce BL, 2009)	USA	P	734	57,5 +/- 5,6	CM	1,2-3,9 mg/L	SG	RE
(Ravishankaran P, 2011)*	India	P	59	36-85	CM	15,5 mg/dL	SG	DE

(Zhang GJ, 1999)	Japão	P	46	32-74	CMM	5 mg/dL	SG	RE
------------------	-------	---	----	-------	-----	---------	----	----

P) estudo prospectivo; (R) estudo retrospectivo; (CM) cancro de mama; (CMM) cancro de mama com metástases (SG) sobrevivência geral; (SEC) sobrevivência específica com cancro; (DA) disponibilizado pelo autor do artigo; (CS) curva de sobrevivência; (RE) reportado; (DE) dados extrapolados; (AOCM) após operação cancro de mama

Para a realização do nosso estudo utilizámos os artigos da meta-análise publicada em 2011 anteriormente referida. Relativamente à heterogeneidade do estudo não realizamos um modelo de efeitos fixos porque o mesmo não se justificava, já que assumimos que os efeitos dependem da presença ou ausência de metástases.

Neste contexto observou-se que os valores plasmáticos de PCR divergiam em duas situações distintas: pacientes com cancro de mama localizado e pacientes com cancro de mama com metástases.

Nesse sentido avaliou-se esta mesma situação e calculámos as RR para as duas situações. Foram elaborados dois gráficos floresta (figura 1 e 2) englobando os estudos realizados para as análises de SG e SEC, as respetivas RR com intervalos de confiança a 95% e os valores para níveis de CRP elevados em comparação com níveis baixos. Nas duas últimas linhas de cada gráfico (figura 1 e 2) apresentamos os valores de RR inferidos pelo modelo em estudo com metástase e se metástases.

Verificou-se que na avaliação da SG, a PCR na presença de cancro de mama com metástases apresentou RR de 1,42 (IC 95%, 0,72-2,62) paralelamente à presença de cancro de mama sem metástases que apresentou RR de 1,63 (IC 95%, 1,20-2,30), o que equivale a uma diferença de 21% no risco (tabela 2).

Tabela 2. SG

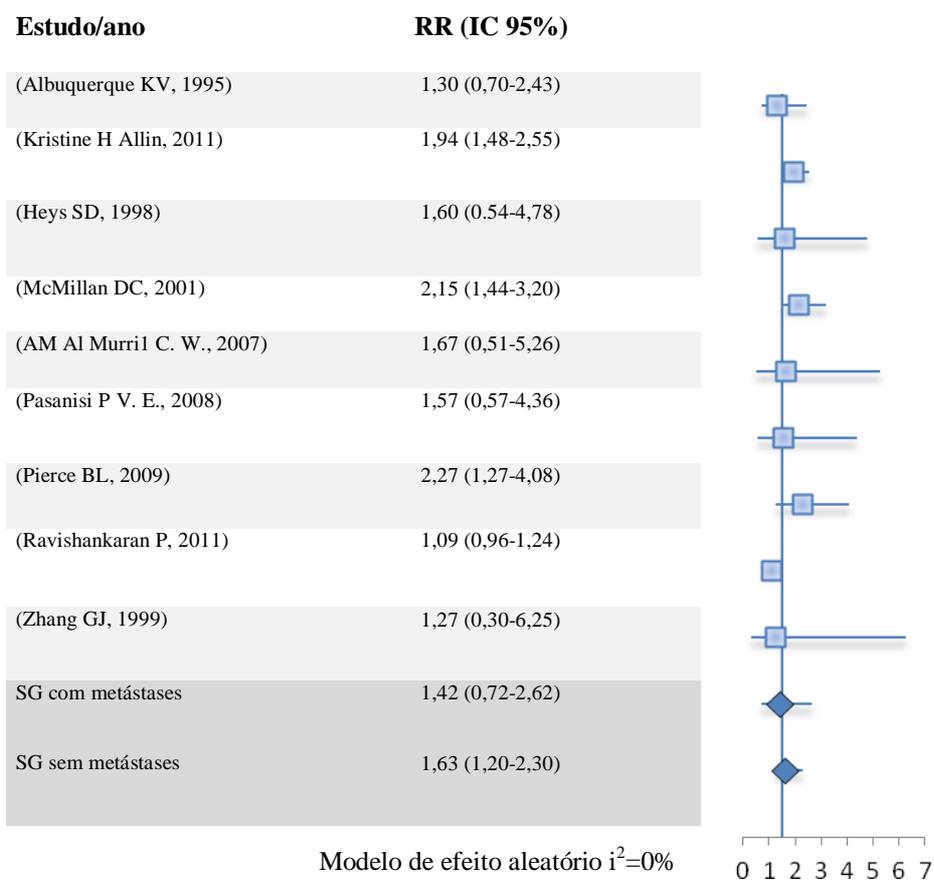


Gráfico floresta dos estudos e suas razões de risco para a SG, com intervalos de confiança a 95%, com os valores para níveis de CRP elevados em comparação com níveis baixos. Nas duas últimas linhas apresentamos os valores de razão de risco inferidos pelo modelo em estudo com metástase e sem metástases.

Na avaliação da SEC a PCR na presença de cancro de mama com metástase apresentou RR de 1,94 (IC 95%, 0,72-5,18) e sem metástases 2,25 (IC 95%, 0,72-6,79) constatando assim que o valor plasmático circulante da PRC se encontra mais elevado quando a doença se encontra numa fase inicial e não disseminada (tabela3).

Tabela 3. SEC

Estudo/ano	RR (IC 95%)
(McMillan DC, 2001)	1,92 (1,23-3,00)
(AM Al Murri1 J. B., 2006)	2,50 (1,40-4,48)
(AM Al Murri1 C. W., 2007)	1,61 (0,37-6,67)
SEC sem metástases	2,25 (0,72-6,79)
SEC com metástases	1,94 (0,72-5,18)

Modelo de efeito aleatório $i^2=0\%$

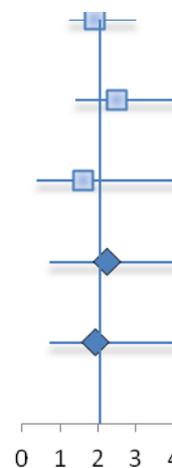


Gráfico floresta dos estudos e suas razões de risco para SEC, com intervalos de confiança a 95%, com os valores para níveis de CRP elevados em comparação com níveis baixos. Nas duas últimas linhas apresentamos os valores de razão de risco inferidos pelo modelo em estudos com metástase e sem metástases.

Discussão

Este estudo indicou que um elevado nível plasmático de PCR pode ser usado na previsão de um pior prognóstico na sobrevivência de pacientes com cancro de mama. Esta situação pode ser um forte indicador de um mau prognóstico para SEC localizado. No entanto os níveis plasmáticos de PCR para SG mostraram-se elevados, mas não suficientemente significativos para fazer uma associação.

Neste sentido a quantificação dos níveis plasmáticos de PRC na presença de cancro de mama com metástases pode ser importante mas não informativa, uma vez que os valores se apresentam mais elevados nos tumores localizados. A sobrevivência na presença de metástases diminui, mas os valores plasmáticos de PCR não se apresentam muito aumentados (Praveen Ravishankaran, 2011).

Neste contexto, devemos ter em conta vários fatores que de algum modo possam ter intervindo na mesma desta mesma avaliação. Começamos por referir as diferentes características da população abordada pelos diferentes estudos, nomeadamente o número da amostra populacional, a idade dos participantes, o país de origem, a raça, o estadio do tumor, os modelos e fatores utilizados nos estudos (alguns diferentes), os valores de corte utilizados, o tempo de duração de cada estudo, o tipo de estudo realizado, etc. Todos estes fatores podem construir elementos de confundimento.

No cenário apresentado a PCR é utilizada como um biomarcador de prognóstico em várias doenças como a deteção de processos inflamatórios e/ou infecciosos, (Praveen Ravishankaran, 2011) supondo que a inflamação crónica pode conduzir à transformação maligna e os riscos de cancro podem aumentar na presença de níveis plasmáticos de PCR elevados (Erlinger TP, 2004).

Com o decorrer do cancro acaba por surgir uma inflamação, sendo esta, a resposta do sistema imunitário que permite a sobrevivência durante acontecimentos anormais ou lesões que decorram no organismo (Medzhitov, 2010). Assim, a proliferação de cancro começa com uma inflamação em torno das células cancerígenas (Praveen Ravishankaran, 2011) o que por sua vez vai aumentar os níveis plasmáticos de PCR circulantes.

Ao longo do tempo tem-se tido conhecimento a maioria dos tumores da mama secretam citocinas sendo a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) as mais importantes, as quais se encontram normalmente associados com elevados níveis plasmáticos de PCR, (Bachelot T, 2003) situação que tem sido relacionada o aparecimento de metástases em outras zonas do corpo (Adler HL, 1999).

No entanto o aumento dos níveis plasmáticos de PCR pode também ser observado noutras situações, funcionando como um marcador de risco inespecifico, nomeadamente em doenças

cardiovasculares, síndrome coronário agudo, doença pulmonar obstrutiva crônica, etc., devido a estas patologias estarem associadas a uma resposta inflamatória crônica (Wolfgang Koenig, 2008).

No nosso estudo constatamos que os valores plasmáticos elevados de PCR, devido ao processo inflamatório provocado pelo desenvolvimento do cancro de mama, podem de fato indicar um mau prognóstico. A PCR poderá assim funcionar como um biomarcador inflamatório o qual é susceptível de ser analisado em amostras de soro ou plasma, apresentando-se como um meio de prognóstico de rápida execução e custos menos elevados, ao contrário das técnicas de biologia molecular que poderão eventualmente ser utilizadas mas que apresentam custos mais elevados e resultados mais morosos (Fu X, 2011).

Neste trabalho, realizámos uma síntese de estudos publicados sobre o tema, os quais indicaram que a presença de elevados níveis plasmáticos de PCR está significativamente associada a pior sobrevivência na presença de cancro de mama, funcionando o doseamento desta proteína, quando detetados níveis elevados, como um forte indicador de mau prognóstico na presença de cancro de mama localizado. Quando o mesmo já se encontra disseminado, com metástases, o nível da PCR pode ser um parâmetro importante, mas não tão informativo.

Seria interessante combinar a evidência sintetizada neste trabalho, para a PCR, com outros biomarcadores, de forma a criar modelos de previsão da sobrevivência mais precisos. No entanto, é importante quantificar o custo-benefício desses modelos, tendo em conta a quantidade de testes de diagnóstico complementares utilizados.

Como conclusão, podemos afirmar que a quantificação de PCR pode ser utilizada clinicamente para o prognóstico de cancro de mama, funcionando como um meio de diagnóstico complementar desta patologia, associando os níveis plasmáticos de PCR à sobrevivência dos doentes.

Bibliografia

- Ades AE, W. N. (2008). Multiparameter evidence synthesis in epidemiology and medical decision-making. *J Health Serv Res Policy*. 13 Suppl 3:12-22.
- Adler HL, M. M. (1999). Elevated levels of circulating interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in patients with metastatic prostatic carcinoma. *J Urol*. 161(1):182-7.
- Albuquerque KV, P. M. (1995). Pre-treatment serum levels of tumour markers in metastatic breast cancer: a prospective assessment of their role in predicting response to therapy and survival. *Eur J Surg Oncol*. 21(5):504-9.
- Allin KH, B. S. (2009). Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 1;27(13):2217-24.
- Alokail MS, A.-D. N. (2013). Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk? *BMC Cancer*. 4;13:54.
- AM Al Murri1, C. W. (2007). Evaluation of the relationship between the systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients with primary operable breast cancer. *British Journal of Cancer* 96, 891 – 895.
- AM Al Murri1, J. B. (2006). Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* 94, 227 – 230.
- Bachelot T, R.-C. I.-C. (2003). Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2;88(11):1721-6.
- Bernard-Marty C, C. F. (2004). Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 9(6):617-32.
- Blay JY, e. a. (1992). Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 15;52(12):3317-22.

- Bordin P, V. C. (2008). Irreversible cardiotoxicity after adjuvant treatment with trastuzumab in a case of breast cancer. *Tumori*. 94(5):777-8.
- Borenstein, M. H. (2009). Introduction to meta-Analysis. *United Kingdom: Wiley*.
- Boyle P, L. B. (2008). World Cancer Report. *Publication. World Health Organisation: Lyon*.
- Brandon L. Pierce, R. B.-B. (2009). Elevated Biomarkers of Inflammation Are Associated With Reduced Survival Among Breast Cancer Patients. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*.
- Clarke MJ, S. L. (2001). Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group.
- Cynthia A. Thomson, P. R.-B. (2009). Metabolic Syndrome and Elevated C-Reactive Protein in Breast Cancer Survivors on Adjuvant Hormone Therapy. *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH Volume 18*.
- de Lima Araújo LH, M. M. (2011). Gemcitabine and cisplatin salvage regimen in heavily pretreated metastatic breast cancer: a Brazilian experience. *Med Oncol;28 Suppl 1:S2-7. doi: 10.1007/s12032-010-9654-5*.
- ER, S. (2005). Analysis of nipple aspirate fluid for diagnosis of breast cancer: an alternative to invasive biopsy. *Expert Rev Mol Diagn. 5(6):873-81*.
- Erlinger TP, P. E. (2004). C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA. 4;291(5):585-90*.
- Ferdinando Mannello, G. A. (2011). Iron-binding proteins and C-reactive protein in Nipple Aspirate Fluids: role of Iron-driven inflammation in breast cancer microenvironment? *Am J Transl Res3(1):100-113*.
- Fu X, H. Y. (2011). Prognostic role of microRNA-21 in various carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.;41(11):1245-53*.
- Gauldie J, R. C. (1987). Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A. 84(20):7251-5*.
- Grivennikov SI, G. F. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell;140(6):883-99*.
- Hebert JR, A. A. (1988). Weight, height and body mass index in the prognosis of breast cancer: early results of a prospective study. *Int J Cancer. 15;42(3):315-8*.

- Heys SD, O. K. (1998). Acute phase proteins in patients with large and locally advanced breast cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy: response and survival. *Int J Oncol.* 13(3):589-94.
- Hopkins R, B. J. (2008). Effects of study design and trends for EVAR versus OSR. *Vasc Health Risk Manag.* 4(5):1011-22.
- Insa A, L. A.-A.-C. (1999). Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat.* ;56(1):67-78.
- John EM, H. J.-C., & Registry, B. C. (2004). The Breast Cancer Family Registry: an infrastructure for cooperative multinational, interdisciplinary and translational studies of the genetic epidemiology of breast cancer. *Breast Cancer Res.*;6(4):R375-89.
- Krebs EE, T. B. (2006). Measures of adiposity and risk of breast cancer in older postmenopausal women. *Robert Wood Johnson Clinical Scholars Program and Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599, USA.* krebs@med.unc.edu.
- Kristine H Allin, B. G. (2011). Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *Allin et al. Breast Cancer Research 2011, 13:R55.*
- Macciò A, M. C. (2009). Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: new therapeutic perspectives. *Obes Rev*;10(6):660-70. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00592.x.
- Mannello F, M. V. (2009). Protein profile analysis of the breast microenvironment to differentiate healthy women from breast cancer patients. *Expert Rev Proteomics*;6(1):43-60. doi: 10.1586/14789450.6.1.43.
- Mathilde Touvier, L. F.-M. (2012). Association Between Prediagnostic Biomarkers of Inflammation and Endothelial Function and Cancer Risk: A Nested Case-Control Study. *Am J Epidemiol.*;177(1):3-13. doi: 10.1093/aje/kws359.
- McMillan DC, E. M. (2001). Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer*;41(1-2):64-9.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation: new adventures of an old flame. *Cell*;140(6):771-6. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006.

- Moher D, L. A. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *The PRISMA Group; PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
- N Santesso¹, E. A.-A. (2012). Effects of higher- versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* 66, 780–788.
- OMS, O. M. (2011). Tratamento do cancro de mama.
- Pasanisi P, B. F. (2006). Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer*;119(1):236-8.
- Pasanisi P, V. E. (2008). Serum insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor as biomarkers of breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;17(7):1719-22.
- Pierce BL, B.-B. R. (2009). Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol.*;27(21):3437-44.
- Pocinho, M. (2008). Lições de metanálise. *Unpublished manuscript*.
- Portal da saúde*. (2005). Obtido de:
<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/cancro/cancro+mama.htm>.
- Praveen Ravishankaran, R. K. (2011). Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *Ravishankaran and Karunanithi World Journal of Surgical Oncology*, 9:18.
- Prevost TC, A. K. (2000). Hierarchical models in generalized synthesis of evidence: an example based on studies of breast cancer screening. *Stat Med.*;19(24):3359-76.
- Prisack HB, K. C. (2005). Predictive Biological Markers for Response of Invasive Breast Cancer to Anthracycline / Cyclophosphamide-based Primary (Radio-)Chemotherapy. *Anticancer Res*.25(6C):4615-21.
- Proctor MJ, T. D. (2010). The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study . *Br J Cancer.*;103(6):870-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6605855.
- Ravishankaran P, K. R. (2011). Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *World J Surg Oncol.*;9:18

- S Gad, M. K.-M.-B.-V.-L. (2002). Bar code screening on combed DNA for large rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes in French breast cancer families. *J Med Genet.* 39(11): 817–821. .
- Vigneri R, F. F. (2009). Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.*;101(14):1030-1; author reply 1031-2. doi: 10.1093/jnci/djp158.
- Wolfgang Koenig, N. K. (2008). Prospective Study of High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Determinant of Mortality: Results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984–1998. *Clinical Chemistry* 54:2 335–342.
- Yijie Han1*, F. M. (2011). Prognostic role of C-reactive protein in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 26 (4): 209-215.
- Zhang GJ, A. I. (1999). Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res.*;19(2B):1427-32.
- Zhang SM, L. J. (2007). C-reactive protein and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*;99(11):890-4.
- Zhou J, Z. Y. (2004). Breast cancer immunotherapy. *Cell Mol Immunol.*;1(4):247-55.