



# VALOR PRONÓSTICO DE DETERMINADOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA CON METÁSTASIS PLEURALES

M.<sup>a</sup> A. Romero Falcón<sup>1</sup>, A. Montes Worboys<sup>1</sup>, E. Arellano Orden<sup>1</sup>, A. Casas Fernández de Tejerina<sup>2</sup>, J. Martín Juan<sup>1</sup>, F. Rodríguez Panadero<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

<sup>2</sup>Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Financiado por el Proyecto 103/03 de la Junta de Andalucía

## Resumen

**Objetivo:** 1. Estudiar qué tipo de marcadores biológicos tienen valor pronóstico en la supervivencia global y la respuesta al tratamiento en el cáncer de mama, a partir del descubrimiento de metástasis pleurales. 2. Examinar la influencia de la aplicación de talco intrapleural. 3. Establecer un esquema de abordaje terapéutico en base a los diferentes factores pronósticos.

**Pacientes y métodos:** estudiamos una serie de 126 pacientes con cáncer de mama y afectación pleural metastásica. Se examinaron exhaustivamente los factores clásicos del cáncer de mama. Así mismo se calcularon el intervalo libre de enfermedad (ILE), el intervalo entre la aparición del derrame pleural y el abordaje toroscópico del mismo, el intervalo entre la realización de la pleurodesis con talco y el exitus y el intervalo desde el diagnóstico del tumor primario hasta el exitus. Los factores biológicos (polimorfismos) fueron estudiados a partir del ADN de muestras de sangre periférica o líquido pleural crioconservado.

**Resultados:** el derrame pleural era en el 77% de los casos la primera manifestación de recidiva de la enfermedad. El intervalo libre de enfermedad (ILE) fue de 57,9 meses (13,6-83,3). La supervivencia (expresada como mediana) desde el momento del diagnóstico del tumor primario fue de 77,5 meses (0,83-384). La media de seguimiento tras el talcaje fue de 14,6 meses. Encontramos correlación entre la edad temprana de presentación del cáncer de mama ( $p=0,003$ ) y la presencia del alelo A2/A2 (homocigoto del CYP-17).

**Conclusiones:** el perfil ideal de pacientes candidatas a pleurodesis son aquellas con edad >50 años, ILE largo, corto intervalo de tiempo entre la aparición del derrame pleural y la realización del talcaje, ausencia de otras metástasis en el momento de la toroscopia, RE (receptores de estrógenos) y RP (receptores de progesterona) positivos y porcentaje de ganglios infiltrados/extraídos inferior al 50%. La presencia de GSTM1 mutado va a estar relacionada con una pleurodesis más eficaz, y la presencia del alelo A2/A2 del CYP-17 guarda relación con manifestación más temprana de la neoplasia.

**Palabras clave:** derrame pleural, cáncer de mama, pleuroscopia, polimorfismos.

## Prognostic value of specific biological markers in the global survival rate and response to treatment of breast cancer with pleural metastasis

### Abstract

**Objective:** 1. To study what type of biological markers have prognostic value in the global survival rate and response to treatment of breast cancer, regarding discovery of pleural metastases. 2. To examine the influence of the application of intrapleural talc. 3. To establish a therapeutic approach outline based on the different prognostic factors.

**Patients and methods:** we studied a series of 126 patients with breast cancer and pleural metastasis. The classic factors of breast cancer were thoroughly examined. Also, we calculated the disease-free interval (DFI), the interval between the appearance of the pleural effusion and its thorascopic approach, the interval between pleurodesis with talc and death and the interval between the diagnosis of the first tumour and death. The biological factors (polymorphisms) were studied starting with the DNA of peripheral blood samples or cryopreservation of pleural liquid samples.

**Results:** the pleural effusion was the first manifestation of a relapse of the disease in 77% of the cases. The disease-free interval (DFI) was 57.9 months (13.6-83.3). The survival rate (expressed as median) from the diagnosis of the first tumour was 77.5 months (0.83-384). The average follow-up after the application of talc was 14.6 months. We found a correlation between the appearance of breast cancer ( $p=0.003$ ) at a young age and the presence of the A2/A2 allele (homozygote of the CYP-17).

**Conclusions:** the ideal profile for candidates for pleurodesis is those patients with an age >50 years, long DFI, short interval of time between the appearance of the pleural effusion and the application of talc, absence of other metastasis at the time of thoracoscopy, positive ER (estrogen receptors) and PR (progesterone receptors) and a percentage of lymph nodes infiltrated/extracted less than 50%. The presence of mutated GSTM1 will be related with a more effective pleurodesis, and the presence of the A2/A2 allele is related with earlier manifestation of neoplasm.

**Key words:** pleural effusion, breast cancer, thoracoscopy, polymorphisms.

Recibido: 30 de septiembre de 2009. Aceptado: 20 de enero de 2010.

Dra. M.<sup>a</sup> Auxiliadora Romero Falcón.  
auxromero@separ.es

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de campañas de prevención del cáncer de mama junto al avance en el tratamiento post-diagnóstico ha aumentado significativamente la esperanza de vida de estas pacientes, y como consecuencia la posibilidad de un seguimiento prolongado de esta patología.

El incremento de derrames pleurales en la fase evolutiva de la enfermedad<sup>1</sup> ha obligado al establecimiento de planes de actuación y opciones terapéuticas para mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

Sin embargo, es evidente la escasez de estudios realizados sobre mujeres con derrame pleural metastásico de mama<sup>2</sup>, ya no sólo en el análisis de los factores pronósticos en fase avanzada, sino también ante la ausencia de protocolo, manejo clínico o consenso entre las diferentes disciplinas que se ocupan de esta patología. Es éste uno de los principales motivos por los que se ha llevado a cabo el presente estudio.

Por otro lado, habíamos observado que –en el cáncer pleural metastásico de mama– pacientes con características similares presentaban supervivencias muy dispares, llegando en nuestra experiencia a oscilar entre 1 y 123 meses tras el diagnóstico de diseminación neoplásica pleural y realización de pleurodesis. Esto nos hizo pensar que, además de los aspectos morfológicos, hay otros factores biológicos implicados, que influirían notablemente en la evolución de estas pacientes, con o sin tratamiento adyuvante a la cirugía.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudiamos una serie de 126 pacientes con cáncer de mama y afectación pleural metastásica, y que fueron seguidos periódicamente en nuestra unidad hasta el exitus.

Con carácter retrospectivo analizamos, entre otros datos, los siguientes: antecedentes (especialmente en casos de cáncer de mama familiar), evolución de la enfermedad desde el momento de su diagnóstico, incluyendo histología, estadificación y abordaje terapéutico posterior. Se examinaron exhaustivamente los factores clásicos del cáncer de mama recogidos en las historias clínicas y los disponibles en el servicio de anatomía patológica, o a través del sistema de documentación clínica avanzada (SIDCA) de nuestro hospital.

Se calcularon los siguientes parámetros de tiempo:

- El intervalo libre de enfermedad, entendido como el tiempo transcurrido entre la remisión de la enfermedad tras el tratamiento y la fecha de aparición del derrame pleural.

- El intervalo entre la aparición del derrame pleural y el abordaje toracoscópico del mismo.
- El intervalo entre la realización de la pleurodesis con talco y el exitus.
- El intervalo desde el diagnóstico del tumor primario hasta el exitus.

Los factores biológicos (análisis de los polimorfismos GSTT-1, GSTM-1 y CYP-17) fueron estudiados a partir de muestras de sangre periférica, y en el caso de aquellas pacientes que habían fallecido se extrajo retrospectivamente el ADN a partir del líquido pleural criopreservado en nuestro laboratorio. Una vez extraído el ADN, la amplificación se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con las etapas de desnaturalización, hibridación, elongación, separación y visualización. Esta última se llevó a cabo mediante trasiluminador con rayos ultravioleta.

La técnica empleada en la pleurodesis fue la instalación de 4 g de talco estéril (Steritalc®) a través de toracoscopia. Utilizamos para ello toracoscopio Wolf de 10 mm con una sola entrada y canal para toma de muestras, conectado a una fuente de luz fría con doble cable de fibra óptica. La anestesia empleada fue local con 30 ml de mepivacaína al 2% y premedicación con 25-50 mg de meperidina.

La evaluación de los resultados de la toracoscopia se realizó según los criterios del documento de consenso ATS/ERS<sup>3</sup>. La pleurodesis fue eficaz cuando se constató ausencia total de síntomas relacionados con la presencia de derrame pleural, con ausencia de re-accumulación de líquido en la radiografía de tórax hasta el exitus del paciente.

El seguimiento periódico de las pacientes tras la pleurodesis en nuestra consulta permitió el control de los datos clínicos y la evolución cronológica de la enfermedad.

Correlacionamos cada uno de los factores clásicos, especialmente edad al diagnóstico, tamaño tumoral, ganglios axilares metastásicos, receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP), así como tipo histológico, con los intervalos de tiempo establecidos y con los polimorfismos obtenidos para cada una de las pacientes.

## RESULTADOS

En nuestra serie de toracoscopias realizadas desde enero de 1981 hasta abril del 2007, el cáncer de mama representa el 18% de las neoplasias sometidas a pleurodesis. (figura 1)

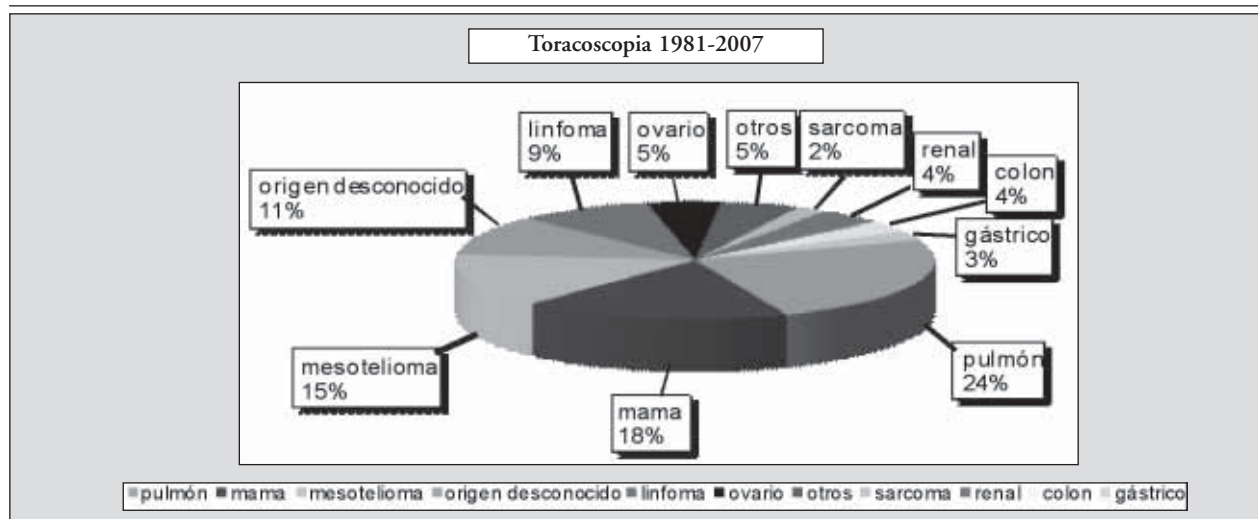


Figura 1. Frecuencia de patologías tumorales con abordaje toracoscópico en nuestra serie (1981-2007).

La edad media del diagnóstico de cáncer de mama fue de 52,91 años (rango: 29-80).

Hemos encontrado en el 10,7% de los casos antecedente de cáncer de mama familiar.

En el 52% de los casos de nuestra serie, el cáncer apareció en la mama derecha, con una media de tamaño tumoral de 4,1 cm y con 17 cm. como valor extremo. En la mayoría de los casos se trataba de un carcinoma ductal infiltrante, que suele ser el más frecuente en las series publicadas.

El estadio más frecuente en el momento del diagnóstico fue el IIB y el porcentaje medio de ganglios afectados con respecto a los extirpados fue del  $41,9 \pm 4,7\%$ .

#### Análisis de factores pronósticos clásicos:

- Ganglios axilares positivos: es considerado un factor pronóstico de la supervivencia tras el diagnóstico. En nuestra serie hemos encontrado relación positiva con el tamaño tumoral ( $r = 0,505$  y  $p=0,01$ ). De igual modo el número absoluto de ganglios extirpados (con diagnóstico anatomopatológico de metástasis) se ha relacionado con el intervalo libre de enfermedad y ha sido en el análisis de supervivencia tras la toroscopia uno de los factores que más va a determinar el seguimiento de las pacientes tras el talcaje ( $p=0,007$ ), porque el alto porcentaje de ganglios metastáticos va a determinar la presencia de otras metástasis linfáticas y/o hematogénas además de la pleura.
- Tamaño tumoral: nos hemos encontrado una muestra muy dispersa. Los tumores más grandes se han presentado en pacientes más jóvenes ( $r=-0,393$ ;  $p=0,007$ ). El tamaño del tumor primario aparece relacionado con la presencia de metástasis

en el momento del diagnóstico ( $r=0,314$ ,  $p=0,034$ ). También aquellas pacientes que en el momento de la toroscopia presentaban metástasis a otros niveles, sobre todo óseas, tenían un tamaño tumoral más grande.

- Histología: las pacientes con carcinomas multicéntricos han sido las que peor resultado han obtenido en el talcaje y por tanto con un tiempo de supervivencia menor
- Edad: hemos encontrado una correlación entre la presencia de metástasis pleurales y edades tempranas de aparición de la enfermedad.
- Receptores hormonales: el 80% de las pacientes presentaron positividad para RE y para RP el 69%. El porcentaje de células con positividad para RE y RP fue del 90%, con un rango 5-90% para RE y un rango de 4-90% para RP.

#### Aparición del derrame pleural (DP):

Hemos encontrado que en el 15,2% de las pacientes el DP es la primera manifestación de la enfermedad de la mama, lo que indica la importancia en el estudio citológico o en su caso toracoscópico de la aparición de un derrame pleural en una paciente, y también la importancia de una mamografía en el algoritmo diagnóstico del mismo.

El derrame pleural era en el 77% de los casos la primera manifestación de recidiva de la enfermedad tras un periodo de intervalo libre. Nuestra incidencia es mayor que en algunas series, que encuentran el derrame pleural como primera manifestación de progresión de la enfermedad en el 43%<sup>4</sup>. Esto se puede explicar por la procedencia de nuestros casos ya derivados y seleccionados por un servicio de oncología.

En concordancia con otras series<sup>5</sup> en nuestra muestra la mayoría de los derrames pleurales son ipsilaterales respecto a la mama donde se inició la neoplasia (84%), seguidos por los contralaterales. Encontramos aparición bilateral en 3-4%, en menor proporción que en otras series que encuentran el 10%<sup>6</sup>. En nuestra serie se han descartado, como indicamos al principio, todo derrame de causa cardiológica o renal, por lo que nuestros datos están bastante seleccionados.

El 2,9 % presentaba diagnóstico de linfangitis carcinomatosa en el estudio tomográfico del tórax. Pero este porcentaje en términos anatomopatológicos es mayor según la experiencia de nuestro grupo, avalada por estudios necrópsicos<sup>7</sup>. Por otro lado, y también según nuestra experiencia, en la exploración toracoscópica es frecuente el hallazgo de parénquima pulmonar con aspecto linfagítico, aún sin manifestación radiológica.

#### *Intervalo libre de enfermedad (ILE):*

Entendiendo como tal el tiempo transcurrido entre la remisión del cáncer tras tratamiento quirúrgico y/o quimioradioterapéutico y el hallazgo de un derrame pleural, en nuestro estudio fue de 57,9 meses con un mínimo- máximo de 13,6-83,3 meses.

En nuestra serie hemos encontrado asociación del intervalo libre de enfermedad con parámetros como la edad ( $r=0,332$ ;  $p=0,00$ ) y el número de ganglios con metastásis en el momento del diagnóstico tanto en valor absoluto como en el porcentaje de positividad respecto a los extirpados ( $r=-0,299$ ;  $p=0,044$  y  $r=-0,299$ ;  $p=0,031$  respectivamente).

Especial importancia en nuestro estudio ha tenido el hallazgo de asociación significativa del ILE con el cómputo general de alteraciones genéticas, aunque no hemos encontrado relación significativa –y por separado– entre los polimorfismos objeto de este estudio y el ILE.

Hemos encontrado también asociación significativa entre el ILE y la administración previa a la cirugía de tratamiento neoadyuvante ( $p=0,02$ ), así como con la supervivencia total desde el diagnóstico ( $p=0,043$ ).

#### *Supervivencia tras el diagnóstico del tumor primario:*

La supervivencia (expresada como mediana) desde el momento del diagnóstico del tumor primario fue de 77,5 meses (0,83-384) en nuestra serie.

Encontramos asociación entre la supervivencia tras el diagnóstico del tumor primario y la presencia de receptores estrogénicos ( $p=0,031$ ) y receptores de progesterona ( $p=0,024$ ).

Aquellas pacientes que habían sido sometidas a extirpación quirúrgica del tumor primario presentaban mayor supervivencia ( $p=0,001$ ). Este dato puede estar sesgado ya que los criterios de operabilidad también están determinados por el estadio, que a su vez condiciona la supervivencia.

La supervivencia fue menor en aquellas pacientes cuya primera manifestación de la enfermedad fue el derrame pleural.

Es destacable la correlación estadísticamente positiva que hemos encontrado entre el índice proliferativo (Ki-67) del tumor primario y la supervivencia desde el diagnóstico ( $p=0,001$ ). Dicho resultado fue manifiesto incluso en un análisis preliminar con un tamaño muestral más pequeño que en el actual estudio<sup>8</sup>. Son varios los estudios que en los últimos años van orientados hacia marcadores de proliferación tumoral<sup>9</sup>, pero no hay muchas series descritas.

#### *Supervivencia tras la toracoscopia:*

Obtuvimos un resultado efectivo de la pleurodesis en un 72,5% de los casos, con un seguimiento tras el procedimiento de 14,6 meses (mediana) y rango de 0,3 a 124 meses. Por esta amplia dispersión, la medida de centralización que hemos usado ha sido la mediana.

Las curvas de supervivencia a los dos y a los cinco años de seguimiento tras la toracoscopia nos muestran como la mayoría de las defunciones se producen antes de los dos primeros años de seguimiento (figura 2). El protocolo de revisión periódica de las pacientes en la consulta desde la toracoscopia hasta el exitus nos ha permitido el conocimiento exacto de estos datos.

En estudios previos de nuestro grupo (Sánchez Armengol y Rodríguez Panadero)<sup>10</sup> la supervivencia media fue de 7,4 meses, y esto se explica por una muestra de menor tamaño y por el manejo toracoscópico actual de esta patología, que ha llevado al talcaje en pacientes con un desarrollo temprano del derrame pleural.

En el análisis multivariante hemos encontrado asociación de la supervivencia tras la toracoscopia con los siguientes factores:

Edad en el momento del diagnóstico: aquellas pacientes con edad inferior a los 50 años han presentado una supervivencia más corta (13,37 meses) con respecto a las mayores de 50 años. Es también a edades más tempranas, particularmente de menos de 35 años, cuando se asocian otros factores pronósticos negativos<sup>11</sup>.

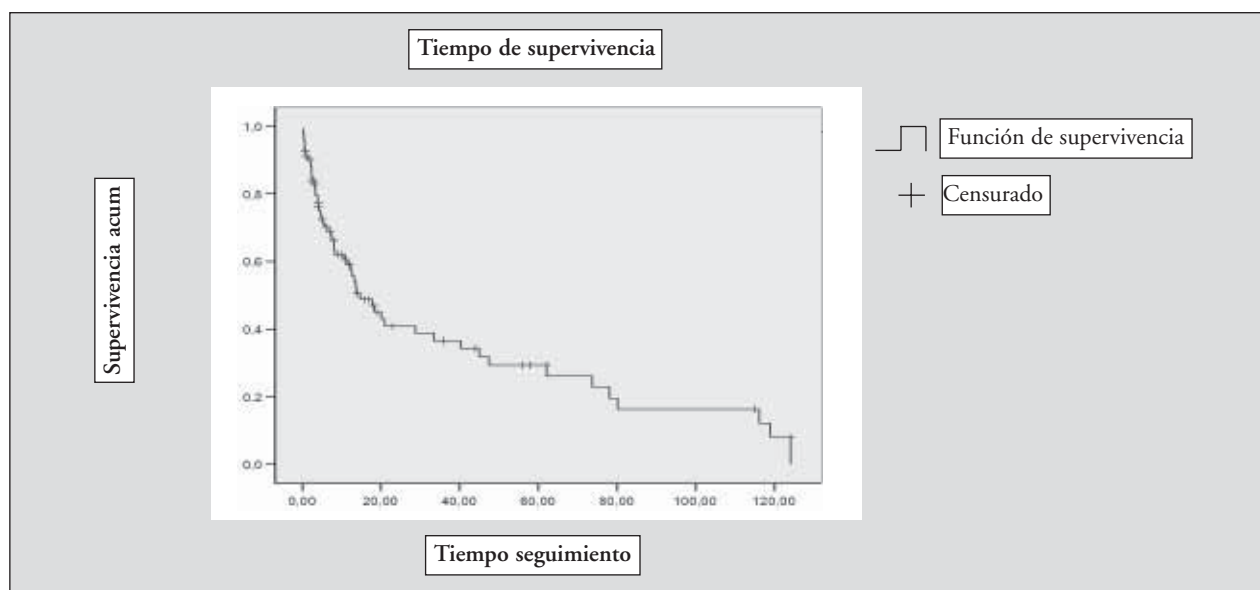


Figura 2. Supervivencia global (meses) tras el talcaje. (Censurado: pacientes fallecidas durante el seguimiento).

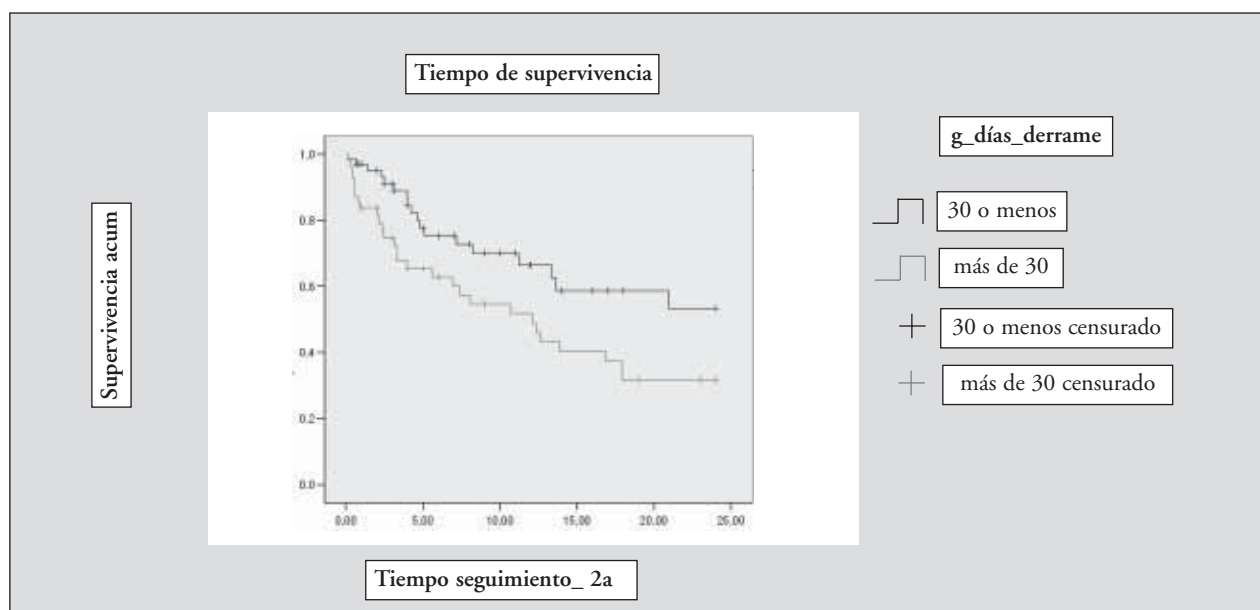


Figura 3. Supervivencia (meses) según la evolución del derrame pleural previo al talcaje (expresado como < ó > 30 días desde la aparición del derrame).

En nuestra serie también hemos encontrado correlación negativa entre la edad y el tamaño tumoral ( $r=-0,296$ ,  $p=0,046$ ) –con neoplasias más grandes a edades más tempranas– y la presencia de otras metástasis en el momento de la pleurodesis ( $r=-0,231$ ,  $p=0,01$ ). Es también más frecuente el debut de la enfermedad como DP en pacientes más jóvenes ( $p=0,001$ ) y si hay un diagnóstico previo de cáncer de mama nos encontramos con intervalos libres de enfermedad más cortos.

Evolución del derrame pleural previo a la toracoscopia: el seguimiento/supervivencia post-toracoscopia fue mayor en aquellas pacientes con aparición de DP inferior a 30 días ( $p=0,021$ ) (figura 3). Encontramos así mismo que pacientes con metástasis a otros niveles permanecen más tiempo con el derrame pleural que aquellas en las que no hay evidencia de metástasis a otro nivel. Esto se puede explicar por el tratamiento quimioterápico previo al planteamiento del talcaje,

Tabla 1. Porcentaje (%) de polimorfismos según el resultado del talcaje.

		Pleurodesis eficaz	Pleurodesis ineficaz	p
GSTT1	Normal	76,5%	89,5%	0,217
	Mutado	23,5%	10,5%	
GSTM1	Normal	58,8%	31,6%	0,052
	Mutado	41,2%	68,4%	
CYP 17	A1/A1	29,5%	36,8%	0,463
	A1/A2	58,8%	42,1%	
	A2/A2	11,8%	21,1%	

que con frecuencia resulta más ineficaz. En este sentido la evolución media en días del derrame pleural ha sido de  $82,2 \pm 19$  días y la moda de 30 días, y la correlación negativa con los días de seguimiento post-toracoscopia nos hace lógico pensar que la decisión de realizar pleurodesis química se tiene que tomar de una forma precoz.

Positividad para RE y RP: hemos obtenido valores estadísticamente significativos en el análisis para la presencia de receptores hormonales.

Presencia de otras metástasis en el momento de la toracoscopia: encontramos diferencias significativas entre pacientes donde el DP era el primer lugar de recidiva de la enfermedad, respecto a aquellas donde se había evidenciado alguna metástasis, sobre todo a nivel local y óseo.

Porcentaje de ganglios axilares metastáticos extirpados: el análisis del tumor primario nos ha permitido correlacionar el grado de afectación metastásica del tumor primario en lo referente a extensión ganglionar. De este modo hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas, con  $p=0,007$ , entre los dos grupos de pacientes.

Her-2-neu: encontramos sobreexpresión (3+) del oncogén Her-2 neu en el 41,2% de la serie, con valores ligeramente superiores a los encontrados en estudios como el de Yamauchi et al<sup>12</sup> que lo describe en el 20-30% de los cánceres de mama analizados, y describe el HER 2 neu como marcador de mal pronóstico independiente.

Pero no hemos encontrado correlación de este oncogén ni con el intervalo libre de enfermedad ( $p=0,232$ ), ni con la supervivencia postdiagnóstica ni con el seguimiento post-toracoscopia.

## DISCUSIÓN

Independientemente de los factores asociados a mejor supervivencia tras el talcaje, y en base a estudios

preliminares de nuestro grupo, hemos encontrado datos que apoyan la perspectiva de una acción local antitumoral tras la aplicación intrapleural de talco<sup>13</sup>.

En relación a los polimorfismos objeto de nuestro estudio los resultados obtenidos han sido los siguientes:

En términos generales y en concordancia con estudios previos<sup>14,15</sup>, no hemos encontrado relación entre la presencia de los polimorfismos GSTT1 y GSTM1 y el cáncer de mama. En este sentido tampoco encontramos estudios que avalen el valor de estos polimorfismos en el derrame pleural metastásico de cáncer de mama.

En cuanto al polimorfismo GSTT1 los valores obtenidos se asemejan a los de la población general en la que se encuentran presencia de la mutación en aproximadamente el 11-18%<sup>16</sup>. En nuestra serie hemos encontrado mutación en el 10,5% de los casos, sin encontrar relación estadísticamente significativa con la supervivencia postdiagnóstico ni tras la toracoscopia. (tabla 1)

Por otro lado sobre el polimorfismo GSTM1 no hay estudios concluyentes en lo referente a la asociación ni con la supervivencia ni con la edad de presentación de la neoplasia, que nosotros tampoco hemos encontrado. Si se considera que la frecuencia del genotipo mutado en la población general es del 50%<sup>17</sup>, en nuestro estudio las mujeres con un resultado peor de la toracoscopia han presentado unos valores medios en torno al 69%, lo que parece confirmar la hipótesis de la peor evolución, por mayor susceptibilidad a factores carcinogénicos.

Este dato quizás con una muestra más amplia hubiera alcanzado un valor estadísticamente más significativo y hubiera permitido poder valorar el papel de algún agente tóxico.

Sin embargo, aunque no hemos encontrado relación con la supervivencia tras el diagnóstico ni tras la

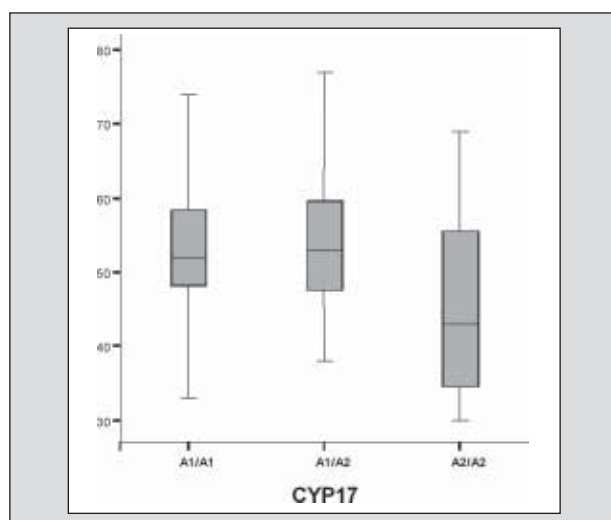


Figura 4. Relación del polimorfismo CYP-17 (medianas y C.I.) con la edad (años) de presentación del tumor primario.

toracoscopía, sí podría quizás en un futuro –con estudios más amplios– servir como factor pronóstico para el resultado del talcaje.

Por último los resultados obtenidos en el análisis del polimorfismo CYP-17 no muestran relación con la supervivencia tras la toracoscopía, pero si tiene especial interés la relación con la edad temprana de presentación del cáncer de mama ( $p=0,003$ ) a expensas de la presencia del alelo A2/A2. (Fig. 4)

En definitiva, ante la confirmación de citología positiva para carcinoma de mama y derrame pleural recidivante debe de plantearse la toracoscopía y el talcaje –preferentemente en un plazo inferior a treinta días– con el fin de obtener una pleurodesis más eficaz. Tras el diagnóstico de cáncer de mama, la aparición de recidiva a nivel pleural debe seguirse estrechamente sobre todo en mujeres que cumplen alguno de estos criterios: edad inferior a los 50 años, tumor primario superior a los 3 cm, porcentaje de ganglios infiltrados/extraídos superior al 50%, RE Y RP negativos y si no ha recibido tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía. La pleurodesis será más eficaz en aquellas pacientes con edad superior a los 50 años, intervalo libre de enfermedad largo, corto intervalo de tiempo entre la aparición del derrame pleural y la realización del talcaje, ausencia de otras metástasis en el momento de la toracoscopía, RE y RP positivos y porcentaje de ganglios infiltrados/extraídos inferior al 50%.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la presencia de los polimorfismos GSTT1 y GSTM1 entre las mujeres de nuestro estu-

dio con respecto a la población en general. Aunque la mutación de este último parece estar relacionada con el éxito de la pleurodesis al primer mes.

En nuestra serie la presencia del alelo A2/A2 del CYP-17 se ha relacionado con la aparición del cáncer de mama a edad más temprana.

Hemos encontrado relación inversa entre el índice proliferativo del tumor primario Ki-67 y el seguimiento tras el diagnóstico del tumor primario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prognostic Factors in Breast Cancer. Collage of American Pathologists Consensus Statement 1999. Archives of Pathology and Laboratory Medicine: Vol. 124. N° 7, pp: 966-78.
2. Shekier T, Weir L, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004; 170: 983.
3. ATS/ERS. Management of malignant pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1987-201.
4. Minn AJ, Kang Y, Serganova I, Gupta GP, Giri DD, Doubrovin M, et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. J Clin Invest 2005; 115 (1): 44-55.
5. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? Annals of Oncology 2005; 16(11): 1723-39.
6. Poe RH, Qazi R, Israel RH, Wicks CM, Rubins JM. Survival of patient with pleural involvement by breast carcinoma. Am J Clin Oncol 1989 Oct; 6 (5): 523-7.
7. Rodríguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, López-Mejías J. Pleural metastatic tumors and effusions: frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. Eur Respir J 1989; 2: 366-9.
8. Romero Falcón A, Montes Worboys A, Gómez Izquierdo L, Casas A, Martín Juan J, Navarro C et al. Clinical and biological prognostic factors in malignant pleural effusions (MPE) secondary to breast cancer. Eur Respir J Suppl 2005; 24 (49): 703.
9. Wenger CR, Clark GM. S-phase fraction and breast cancer: a decade of experience. Breast Cancer Res Treat 1998; 51: 255-65.
10. Sánchez-Armengol A, Rodríguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma revisited. Report of 125 cases. Chest 1993 Nov; 104 (5): 1482-5.
11. Albain KS, Allred DC, Clark Gm. Breast cancer outcome and predictors of outcome: Are there age differentials? Monogr Natl Cancer Inst 1994; 16: 35-42.

12. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19: 2334-56.
13. Hernández Martínez A, Gómez Izquierdo L, Santiago Villalobos R, Martín Juan J, Rodríguez Panadero F. CD8 lymphocyte subpopulations in pleural fluid are associated with longer pleurodesis. *Eur Respir J* 2002; 20 Suppl 38: 70s.
14. Egan KM, Cai Q, Shu XO, Jin F, Zhu TL, Dai Q, et. al. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTP1 and GSTT1 and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Feb; 13 (2): 197-204.
15. Gong Yang MD. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and survival after chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2006 Nov; 103: 52-8.
16. Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 733-44.
17. Da Fonte LA, Rossini A, Mendonca G. CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and breast cancer risk in Brazilian women. *Cancer Lett* 2002; 181: 179-86.