



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**IMPORTANCIA DE LA METASTASECTOMÍA PULMONAR PARA
EL DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO DE NÓDULOS PULMONARES
AISLADOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA
MARCO ANTONIO DE LA ROSA ABAROA**

**ASESOR
DR. JOSÉ FRANCISCO CORONA CRUZ**



CIUDAD DE MÉXICO ,2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



AUTORIZACIONES

DR. MARCO ANTONIO DE LA ROSA ABAROA
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
AUTOR

DR. JOSÉ FRANCISCO CORONA CRUZ
CIRUJANO ONCOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA DE TÓRAX
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
ASESOR

DR. SILVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AUTORES

TESISTA

Dr. Marco Antonio de la Rosa Abaroa
Médico Residente de tercer año
Subespecialidad en cirugía oncológica
Instituto Nacional de Cancerología

ASESOR DE TESIS

Dr. José Francisco Corona Cruz
Cirujano Oncólogo adscrito al servicio de cirugía de tórax
Instituto Nacional de Cancerología

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Quiero dedicar esta tesis a mi madre Lourdes y a mi hermano Víctor que suponen los cimientos de mi desarrollo como persona, han dado razón a mi vida, y cuyo apoyo incondicional me condujo a través del sueño de convertirme en cirujano oncólogo

“Si caminas solo, iras mas rápido; si caminas acompañado, llegarás más lejos”

-Proverbio Chino -

ÍNDICE

MARCO TEORICO	6
Introducción.....	6
Metastasectomía pulmonar en cáncer.....	7
Biología molecular de las metástasis pulmonares en cáncer de mama.....	8
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos.....	13
Hipótesis.....	13
Tipo de Estudio	14
Población, tamaño y selección de la muestra.....	14
Criterios de Inclusión	14
Criterios de Exclusión.....	15
Criterios de Eliminación.....	15
Técnica de recolección de la información y procesamiento de datos	15
Definición operacional de variables.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSION	24
BIBLIOGRAFÍA	25

MARCO TEORICO

Introducción

El cáncer de mama avanzado comprende la presentación localmente avanzado, así como la enfermedad metastásica.

Aunque tratable, el cáncer de mama metastásico (CMM) continua siendo una enfermedad incurable, con una media de supervivencia de 5 años de solo el 25%.¹ Existe un gran progreso en cuanto a la detección temprana y a mejores tratamientos se refiere, sin embargo, un numero considerable de pacientes sufrirán recurrencia de la enfermedad, ya sea localmente, o a un órgano distante especialmente aquellas con enfermedad triple negativo².

Las células tumorales del cáncer de mama son capaces de diseminarse a sitios distantes, específicamente pulmón, hígado, hueso y cerebro³.

La supervivencia global de las pacientes que sufren de recurrencia metastásica a 5 años es menor del 20%⁴.

El pulmón, hueso, e hígado, son los sitios de recurrencia metastásica más comunes, de hecho, 60% de las metástasis en las pacientes con cáncer de mama, se presentan en pulmón y hueso². El cáncer de mama “basal like” es especialmente propenso a metastatizar al pulmón. Si ocurren metástasis pulmonares, la media de supervivencia es de solo 22 meses después del tratamiento de las mismas, 60-70% de las pacientes con CMM que eventualmente mueren, tendrán el diagnóstico de metástasis pulmonares².

A pesar de los múltiples abordajes terapéuticos para el tratamiento de las metástasis pulmonares como quimioterapia, radioterapia y terapia blanco, la tasa de supervivencia en pacientes con metástasis pulmonares continua siendo baja.

En la actualidad se identifican 10% de metástasis pulmonares en las pacientes con diagnóstico reciente, del resto, más del 30% sufrirá recurrencia, y esta será en forma de metástasis pulmonares u óseas hasta en un 60%⁵.

Las metástasis en cáncer de mama difieren según el subtipo del mismo. Así, las metástasis óseas ocurren con mayor frecuencia en los tipo luminales, mientras que las pulmonares son más frecuentes en los cánceres de mama triple negativo (CMTN)^{5,6}.

Metastasectomía pulmonar en cáncer

La metastasectomía pulmonar es practicada ampliamente como tratamiento de múltiples neoplasias, sustentada en una gran cantidad de literatura con un nivel de evidencia bajo. Reconociendo esta brecha, la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS) realizó un consenso de expertos con recomendaciones generales a tomar en cuenta⁷:

1. Pacientes con cáncer y enfermedad pulmonar oligometastásica, deben ser evaluados por un grupo multidisciplinario e individualizar el tratamiento.
2. En pacientes apropiados se debe evaluar el abordaje de mínima invasión preferentemente, dado su periodo más corto de hospitalización y recuperación.
3. Si el objetivo de resección R0 y preservación de parénquima pulmonar no se consigue por medio del abordaje de mínima invasión, se deben considerar los abordajes abiertos (toracotomía, estereotomía, “clam shell”).
4. No se recomienda la neumonectomía en el manejo de las metástasis pulmonares.
5. Aunque no existe un número absoluto de metástasis que contraindiquen el procedimiento, se recomiendan aquellos candidatos que alberguen 3 o menos metástasis.
6. En las pacientes con cáncer de mama, la metastasectomía pulmonar debe decidirse en el contexto de un grupo multidisciplinario.

El propósito principal de la metastasectomía pulmonar (MP) en las pacientes con cáncer de mama es el de confirmar el diagnóstico, establecer el estatus de los receptores hormonales, y descartar otros tumores primarios o metastásicos. El efecto terapéutico de la MP en el cáncer de mama es controversial, ya que se considera que la enfermedad es sistémica para el momento que se presentan estas metástasis. A pesar de estas consideraciones, varios estudios retrospectivos sugieren una potencial ventaja en la supervivencia en pacientes bien seleccionadas sometidas a MP para enfermedad oligometastásica⁸⁻¹².

Biología molecular de las metástasis pulmonares en cáncer de mama

Se han descrito varios mecanismos mediante los cuales se favorece la aparición de metástasis pulmonares, los cuales se exponen a continuación²:

- **Células madre tumorales y sus vías de señalización asociadas**
 - Tienen la habilidad de auto renovarse y diferenciarse lo suficiente como para recapitular la heterogeneidad del tumor. Estas son responsables del crecimiento metastásico en el cáncer de mama¹³. Un subgrupo específico de estas células CD44+ pueden promover las metástasis a distancia.

- **Vía de señalización de Notch**
 - Es una vía basada principalmente en el contacto célula-célula. Los ligandos de Notch se unen a los receptores de la célula adyacente llevando a la activación de esta vía. La activación anormal de esta vía en el cáncer de mama, participa en el mecanismo metastásico por medio de modular la transición epitelial-mesenquimal y favorecer la angiogenesis². Se especula que esta vía juega un papel importante en la adaptación de las células tumorales a los nichos metastásicos.

- **Vía de señalización wnt/beta-catenina**
 - La β -catenina actúa como coactivador que es muy importante en procesos de embriogénesis, organogénesis y homeostasis. La alteración de Wnt/ β -catenina por mutaciones o modificaciones epigenéticas de β -catenina o de otras proteínas facilita la acumulación de β -catenina en el núcleo y genera una activación permanente de esta vía de señalización. Este evento desencadena la expresión de genes que codifican proteínas que participan en la proliferación celular, diferenciación y mantenimiento de células madre tumorales. Se ha demostrado que la activación de esta vía incrementa el riesgo de metástasis pulmonares, en especial en el cáncer triple negativo¹⁴.

- **Vía de señalización de hedgehog**
 - Se ha documentado que esta vía está relacionada con la migración de células tumorales en cáncer de mama. El factor de transcripción “Glioma-associated oncogene homolog 1” (GLI1), favorece la aparición de metástasis pulmonares de células tumorales de cáncer de mama en un modelo en ratones¹⁵.

- **Citocinas**
 - Las citocinas son pequeñas proteínas que gobiernan directamente la migración leucocitaria e inflamación en condiciones de homeostasis y durante respuestas inmune específicas. Adicional a estas funciones, se han asociado a la progresión de muchos cánceres. La citocina CCL2 puede inducir la sobreexpresión endógena del receptor tipo Toll 4 (TLR4) el cual juega un papel importante en la formación del nicho pre-metastásico en el pulmón¹⁵.

- **Microambiente tumoral**
 - Es bien conocido que la progresión metastásica esta compuesta de numerosas barreras que se deben vencer para que las células tumorales pueden diseminarse. Las células de cáncer de mama tienen preferencia por tejidos específicos (hueso, pulmón, hígado y cerebro), la comunicación entre las células tumorales diseminadas y las células estromales residentes en estos tejidos colonizados es diversa. Existen varios componentes que crean el microambiente tumoral (factores de crecimiento, células inmunitarias, citocinas, quimiocinas, matriz extracelular, macrófagos asociado a tumor, fibroblastos asociados a cáncer, etc.) Este microambientes puede ser influenciado tanto por factores específicos del órgano, así como por la infiltración de diferentes células estromales¹⁶.

- **Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β)**
 - La expresión anormal de este factor promueve la progresión del cáncer de mama por medio de la alteración del microambiente tumoral¹⁷.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Una de las principales características del cáncer de mama es su capacidad de diseminación. La mayoría de las muertes por cáncer se deben a estas metástasis distales, sin embargo, el papel de la cirugía respecto al pronóstico en la supervivencia para los nódulos pulmonares aislados permanece poco claro en la literatura.

JUSTIFICACIÓN

Con este estudio pretendemos reportar los resultados patológicos nódulos pulmonares aislados de las pacientes con cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología sometidas a metastasectomía pulmonar y el impacto del procedimiento de resección quirúrgica con respecto a la supervivencia global y el tratamiento posoperatorio de dichas pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar el papel de la cirugía en el manejo de los nódulos pulmonares aislados sospechosos de malignidad en pacientes con cáncer de mama y determinar su pronóstico en la supervivencia basados en el resultado histopatológico de las lesiones.

Objetivos Específicos

- Determinar las características histopatológicas de los nódulos pulmonares resecados.
- Definir la frecuencia de metástasis por cáncer de mama, tumores primarios de pulmón y lesiones no neoplásicas
- Determinar la supervivencia global de las pacientes sometidas a metastasectomía pulmonar.

Hipótesis

No aplica ya que no se trata de un estudio experimental.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio

- Por el área de estudio: Clínico
- Por el diseño: Descriptivo
- Por la maniobra de intervención: No experimental
- Por seguimiento en la temporalidad: Retrospectivo
- Por tipo de recolección de datos: Retrospectivo

Población, tamaño y selección de la muestra

Se incluyó a las pacientes con cáncer de mama y diagnóstico de nódulos pulmonares aislados en el Instituto Nacional de Cancerología.

No fue requerido tomar una muestra probabilística ya que el estudio comprendía la totalidad de las pacientes sometidas a metastasectomía pulmonar del primero de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2016.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama, sometidas a tratamiento curativo y con diagnóstico de nódulos pulmonares aislados durante su seguimiento o al inicio del diagnóstico.
- Pacientes sometidas a metastasectomía pulmonar durante el periodo comprendido del primero de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2016.
- Expediente clínico completo, que conste de historia clínica, nota inicial del servicio de tumores mamarios y cirugía de tórax, así como reportes quirúrgicos e histopatológicos completos.

Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Pacientes fuera del periodo comprendido dentro de los criterios de inclusión.
- Pacientes con seguimiento incompleto.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que presentaron abandono del tratamiento durante el periodo comprendido del estudio.

Técnica de recolección de la información y procesamiento de datos

La información fue recolectada a través de una base de datos estructurada para este fin, a partir de los expedientes clínicos obtenidos por servicio de archivo y visualizados en programa Incanet en el Instituto Nacional de Cancerología, donde se realizó la investigación.

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS de IBM versión 24.

Definición operacional de variables

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Nivel de medición	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años del momento del nacimiento hasta la fecha de primera consulta del paciente.	Cuantitativa continua	Años
Inmunofenotipo	Clasificación molecular del cáncer de mama basado en el perfil de inmunohistoquímica y con significado pronóstico	Estatus de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), HER-2/neu, e índice de proliferación celular calculado por Ki-67	Cualitativa Nominal	1) Luminal A 2) Luminal B 3) HER-2 4) Triple negativo 5) Sin datos suficientes para obtenerlo
Etapa clínica	Clasificación pronóstica basada en la extensión de la enfermedad local y sistémica	Según los criterios de la AJCC octava edición el estatus T (tamaño tumoral, N (estado ganglionar), M (presencia o ausencia de metástasis a distancia)	Cualitativa Nominal	1) IA 2) IB 3) IIA 4) IIB 5) IIIA 6) IIIB 7) IIIC 8) IV 9) No etapificable
Fecha de metastasectomía	Se refiere al momento histórico en el cual se llevó a cabo el procedimiento quirúrgico	Establecida en día, mes y año	Cuantitativa discreta	Fecha
Fecha de fallecimiento	Se refiere al momento histórico en el cual se presenta el fallecimiento o la pérdida de seguimiento de las pacientes	Establecida en día, mes y año	Cuantitativa discreta	Fecha
Reporte de patología	Resultado histopatológico analizado por patólogo experto del INCan de la muestra quirúrgica resecada	Establecido mediante el reporte definitivo de patología en sistema	Cualitativa nominal	1) Recurrencia de cáncer de mama 2) Segundo primario de pulmón 3) Segundo primario metastásico (otra histología) 4) Histología no maligna

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, unicéntrico de una cohorte de pacientes con cáncer de mama y diagnóstico de nódulos pulmonares aislados que fueron sometidas a metastasectomía pulmonar. Los datos fueron recabados de una base de datos prospectiva. El objetivo primario fue determinar la supervivencia global (SG) por medio del análisis de Kaplan-Meier, calculada de la fecha de metastasectomía pulmonar hasta el fallecimiento o última visita de las pacientes a consulta. El objetivo secundario fue determinar el impacto del diagnóstico patológico en el tratamiento posoperatorio.

Se resumen las características de distribución en cuanto a histología, tratamiento quirúrgico unilateral vs bilateral, tratamiento inicial de las pacientes con quimioterapia vs cirugía, cirugía abierta vs videotoracoscopia, número de metástasis, reporte de patología por número de metástasis y tipo de resección (R0,R1 y R2), en las tablas 1 a 10.

De enero 2005 a diciembre 2016, 46 pacientes fueron identificadas. La edad media fue de 47.9 años (22-77). En 32 (69.6%) se identificó un nódulo pulmonar único. Únicamente 9 casos (19.5%) presentaron nódulos pulmonares al momento del diagnóstico de cáncer de mama. El tiempo medio para el desarrollo de los NP fue de 44.2 meses (0-182). El examen patológico de los mismo posterior a la resección quirúrgica, fue de cáncer de mama metastásico en todos los casos de NP múltiples (14); sin embargo los pacientes con un NP único mostraron cáncer de mama metastásico en solo 16 (50%) ($p=0.005$); condiciones benignas en 14 (44%) y tumor primario de origen pulmonar en 2 (6%). De 9 pacientes con NP al diagnóstico, se diagnosticó cáncer de mama metastásico en 6 (66.6%) y condiciones benignas en 3 (33.4%); para los 37 pacientes con NP desarrollados durante el seguimiento, se confirmó el diagnóstico de cáncer de mama metastásico en 24 (64.9%) ($p=0.77$), una condición benigna en 11 (29.7%), y cáncer de pulmón en 2 (5.4%) (Figura 1). El seguimiento medio fue de 95.8 meses (5-314). La supervivencia global media para la cohorte fue de 78 meses (34.6- 121.4) La supervivencia global media para los

pacientes con enfermedad metastásica de cáncer de mama fue de 78 meses (35.2 – 120.7), la supervivencia global media para los pacientes con diagnóstico secundario de cáncer de pulmón fue de 16 meses (13.6-30.3), y la supervivencia global media para los pacientes con diagnóstico de condiciones benignas fue de 89 meses (42.7- 120.1) (Figura 2).

HISTOLOGIA DEL PRIMARIO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Canalicular	38	82,6	82,6	82,6
lobulillar	1	2,2	2,2	84,8
phyllodes	1	2,2	2,2	87,0
carcinoma mucinoso	2	4,3	4,3	91,3
otro	4	8,7	8,7	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Tabla 1. Distribución histología tumor primario de mama.

UNILATERAL VS BILATERAL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido unilateral	34	73,9	73,9	73,9
bilateral	12	26,1	26,1	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Tabla 2. Metástasis unilaterales vs bilaterales.

TRATAMIENTO INICIAL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido CIRUGIA	38	82,6	82,6	82,6
QT	8	17,4	17,4	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Tabla 3. Tratamiento inicial quimioterapia vs cirugía.

CIRUGÍA ABIERTA VS VIDEOTORACOSCOPIA (VATS)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	VATS	30	65,2	65,2	65,2
	toracotomía	16	34,8	34,8	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Tabla 4. Cirugía abierta vs videotoracoscopia.

DIVISION POR NUMERO DE METASTASIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1,00	32	69,6	69,6	69,6
	2,00	13	28,3	28,3	97,8
	5,00	1	2,2	2,2	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Tabla 5. Número de metástasis.

REPORTE PATOLOGIA TODOS LOS CASOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	metástasis mama	30	65,2	65,2	65,2
	primario pulmón	2	4,3	4,3	69,6
	benigno	14	30,4	30,4	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Tabla 6. Distribución diagnóstico patológico.

REPORTE PATOLOGIA POR NUMERO DE METASTASIS

		metástasis mama	primario pulmón	otra histología	benigno
		Recuento	Recuento	Recuento	Recuento
NUMEROMETS	1,00	16	2	0	14
	2,00	13	0	0	0
	5,00	1	0	0	0

Tabla 7. Distribución histología dependiendo del número de metástasis.

DIVISION POR NUMERO DE METASTASIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1,00	32	69,6	69,6	69,6
	2,00	13	28,3	28,3	97,8
	5,00	1	2,2	2,2	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Tabla 8. Número de metástasis para todos los casos.

REPORTE PATOLOGIA TODOS LOS CASOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	metástasis mama	30	65,2	65,2	65,2
	primario pulmón	2	4,3	4,3	69,6
	benigno	14	30,4	30,4	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Tabla 9. Distribución histopatológica para todos los casos.

RESECCION COMPLETA METASTASECTOMIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	R0	36	78,3	78,3	78,3
	R1	2	4,3	4,3	82,6
	R2	8	17,4	17,4	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Tabla 10. Tipo de resección.

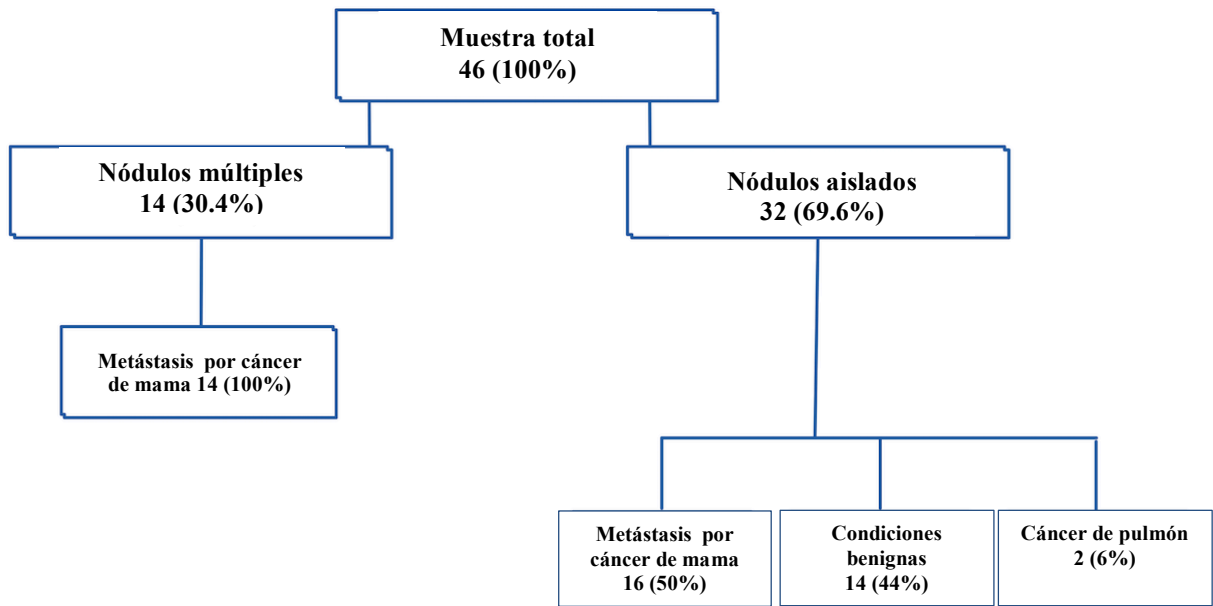


Figura 1. Distribución de número de metástasis y diagnóstico patológico

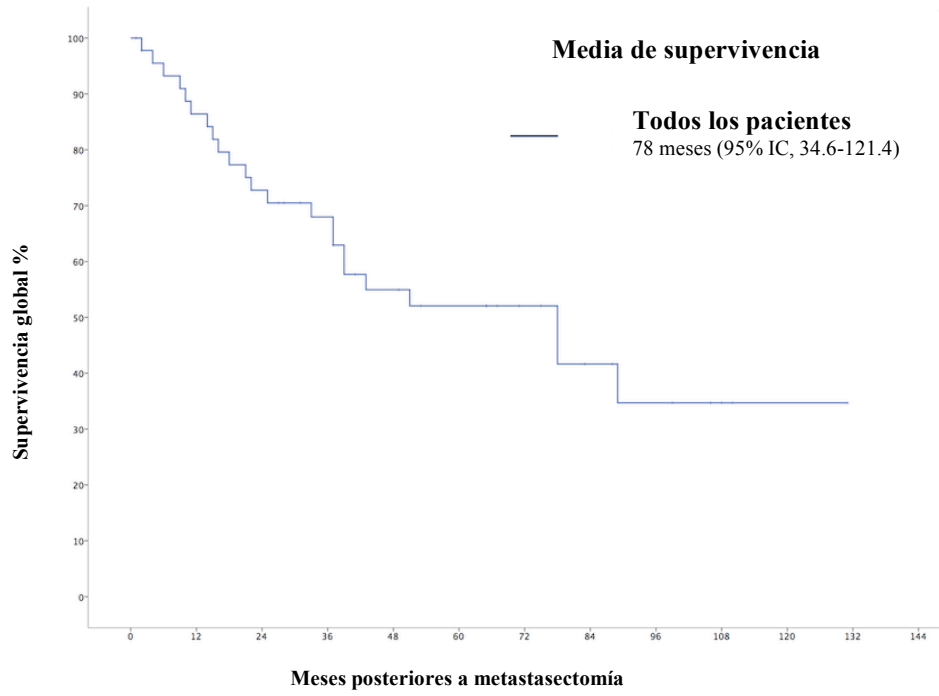


Figura 2. Supervivencia media (meses) para todos los casos sometidos a metastasectomía pulmonar.

DISCUSIÓN

El pulmón es uno de los sitios con principal recurrencia metastásica en el cáncer de mama, y de hecho la mayoría de los nódulos aislados presentes en estas pacientes son de etiología metastásica.

Se presentó el análisis retrospectivo de 46 pacientes, reportando un diagnóstico del 100% (14 pacientes) para metástasis de cáncer de mama en caso de nódulos múltiples, y del 69.6% (32 pacientes) para nódulos aislados. Esta distribución concuerda con los reportado en la literatura por otros autores.

La prevalencia de cáncer de pulmón reportada por otros estudios como el de Zuodong et al, alcanza hasta el 5%. En nuestro estudio la prevalencia fue del 6% (2 pacientes).

En el presente estudio la mitad de los nódulos aislados pulmonares desarrollados durante el seguimiento de las pacientes no correspondieron con metástasis de cáncer de mama, incluyeron una variedad de diagnósticos histológicos incluyendo un 6% de tumores primarios de pulmón, y un 44% de condiciones benignas.

Desde el año 2003 Ludwig et al reportaron una media de supervivencia posterior a la resección quirúrgica de 96.9 meses; y más recientemente Tanaka et al reportaron una supervivencia global a 5 años del 30.8%. En nuestro estudio las pacientes sometidas a resección quirúrgica alcanzaron una supervivencia media de 78 meses (IC 95%, 34.6-121.4), en la revisión sistemática realizada por Sacha et al incluyendo 10 cohortes retrospectivas, la supervivencia media reportada fue de 32 a 96.6 meses.

En base a los datos de supervivencia media presentados aquí, las pacientes con cáncer de mama y metástasis confirmadas por estudio patológico, parecen beneficiarse del procedimiento de resección quirúrgica, adicionalmente, se evitaría el sobretratamiento 44% de las pacientes las cuales serian sometidas a quimioterapia sin confirmación histológica, y un 6% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas serian diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad.

CONCLUSION

La metastasectomía pulmonar es un procedimiento seguro para ser considerada tanto en el contexto curativo como paliativo de las pacientes con cáncer de mama. El procedimiento quirúrgico debe considerarse en cuando las pacientes se encuentran en buen estado funcional y la resección de todas las lesiones es posible. sometidas a diagnóstico de cáncer de mama, sin embargo, la resección quirúrgica de los nódulos pulmonares aislados podría ser mandatoria antes de proponer algún tratamiento dada la alta tasa de condiciones benignas, e incluso la posibilidad de encontrar un tumor segundo primario de pulmón que cambie el tratamiento y el pronóstico de estas pacientes.

El valor del diagnóstico patológico ya sea por biopsia o tratamiento quirúrgico, radica en la posibilidad de presentar enfermedad benigna en casi la mitad de los casos, y del diagnóstico de tumores primario de pulmón los cuales se benefician de tratamiento quirúrgico en etapas tempranas de la enfermedad.

La cirugía con respecto a la biopsia pulmonar, no solo puede aportar un diagnóstico patológico, sino también puede comprender un tratamiento definitivo en el caso de resecciones R0 con medias de supervivencia y periodos libres de enfermedad reportadas por varios autores superiores con respecto al tratamiento con quimioterapia únicamente.

El beneficio en la supervivencia conferido por el tratamiento quirúrgico continua siendo controversial en la literatura, por lo que estos resultados deben confirmarse por medio de estudios prospectivos controlados comparando tratamiento sistémico vs resección quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardoso, F. *et al.* 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann. Oncol.* **29**, 1634–1657 (2018).
2. Jin, L. *et al.* Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biol. Ther.* **19**, 858–868 (2018).
3. Valastyan, S. & Weinberg, R. A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* **147**, 275–92 (2011).
4. Gennari, A., Conte, P. F., Rosso, R., Orlandini, C. & Bruzzi, P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: A retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* **104**, 1742–1750 (2005).
5. Soni, A. *et al.* Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am. J. Clin. Pathol.* **143**, 471–478 (2015).
6. Smid, M. *et al.* Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res.* **68**, 3108–3114 (2008).
7. Handy, J. R. *et al.* Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy. *Ann. Thorac. Surg.* **107**, 631–649 (2019).
8. Friedel, G. *et al.* Results of lung metastasectomy from breast cancer: Prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **22**, 335–344 (2002).
9. Planchard, D. *et al.* Uncertain Benefit from Surgery in Patients with Lung Metastases from Breast Carcinoma. *Cancer* **100**, 28–35 (2004).
10. Welter, S., Jacobs, J., Krbek, T., Tötsch, M. & Stamatis, G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **34**, 1228–1234 (2008).
11. Fan, J., Chen, D., Du, H., Shen, C. & Che, G. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Thorac. Dis.* **7**, 1441–1451 (2015).
12. Yhim, H. Y. *et al.* Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for

- pulmonary metastasectomy. *Cancer* **116**, 2890–2901 (2010).
13. Czerwinska, P. & Kaminska, B. Regulation of breast cancer stem cell features. *Wspolczesna Onkol.* **1A**, A7–A15 (2015).
 14. Barwick, B. *et al.* Wnt Signaling in Triple Negative Breast Cancer is Associated with Poor Prognosis and Metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **13**, submitted (2009).
 15. Inaguma, S. *et al.* Oncotarget 33648 www.impactjournals.com/oncotarget GLI1 orchestrates CXCR4/CXCR7 signaling to enhance migration and metastasis of breast cancer cells. *Oncotarget* **6**, (2015).
 16. Ursini-Siegel, J. & Siegel, P. M. The influence of the pre-metastatic niche on breast cancer metastasis. *Cancer Lett.* **380**, 281–288 (2016).
 17. Ye, Y., Liu, S., Wu, C. & Sun, Z. TGF β modulates inflammatory cytokines and growth factors to create premetastatic microenvironment and stimulate lung metastasis. *J. Mol. Histol.* **46**, 365–375 (2015).