



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROYECTO DE TESIS PARA ESPECIALIDAD MÉDICA EN
HEMATOLOGÍA

Título de tesis:

**Parámetros hematológicos de infiltración a médula ósea
en pacientes con neoplasias no hematológicas**

P R E S E N T A:

Dr. Héctor Ulises Onofre Escutia
Residente de tercer año de Hematología
Instituto Nacional de Cancerología

Tutor:

Dra. María Silvia Rivas Vera

Asesor metodológico:

Dr. Gilberto Israel Barranco Lampón

Ciudad de México, octubre 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Contenido

Antecedentes	3
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema	10
Justificación	10
Objetivos	11
General:.....	11
Secundarios:.....	11
Metodología de la investigación	11
Criterios de Inclusión.....	11
Criterios de Exclusión	11
Criterios de Eliminación	12
Metodología de la Investigación	12
Material y métodos.....	12
Técnica y procedimiento	12
Aspectos Éticos.....	12
Definición y operacionalización de las variables.....	13
Resultados	15
Discusión	20
Conclusión	21
Bibliografía	22

Parámetros hematológicos de infiltración a médula ósea en pacientes con neoplasias no hematológicas

Antecedentes

Durante la primera mitad del siglo XX, se extendió la evaluación prospectiva del aspirado de médula ósea y de la biopsia de hueso, con el propósito de estadificar las enfermedades neoplásicas. Esto se ha indicado debido a que:

- En general la médula ósea es raramente el único sitio de involucro sistémico por enfermedades neoplásicas.
- La infiltración a médula ósea es mejor detectada por biopsia
- La toma bilateral de biopsia agrega ventaja para poder detectar metástasis
- En algunas enfermedades el involucro a médula ósea tiene implicaciones pronósticas (7)

La presencia células metastásicas fueron reportadas por primera vez en 1834 ya en 1935 Reich describió la presencia de células tumorales metastásicas en el espacio medular, fenómeno que ocurre hasta en el 30% de los pacientes con neoplasias avanzadas. Entre los tumores sólidos, las causas más comunes de mieloptisis son: el cáncer de pulmón, mama, próstata, tiroides y el carcinoma de células claras de riñón. La demostración de mieloptisis en pacientes con metástasis por cáncer de mama o primario desconocido, se asocia con un pronóstico ominoso y con una esperanza de vida inferior a los 70 y 18 días, respectivamente. (7)

El reporte de una serie de casos no fue publicado si no hasta 1936 por Rohr y Hegglin que estudiaron los aspirados esternales de 75 pacientes con cáncer encontrado infiltración en 11 de los 13 pacientes que tenían metástasis a hueso. (7)

En 1958, McFarlan y Dameshek, describió una técnica significada para la biopsia de hueso y la experiencia resultante demostró que se podía describir enfermedad maligna insospechada y en muchos casos confirma el hallazgo obtenido por el aspirado de médula. Ellis et al, revisaron 1445 especímenes de biopsia de hueso en un periodo de 4 años durante los cuales 25 pacientes con carcinoma metastásico y 35 pacientes con linfoma fueron diagnosticados con infiltración a médula ósea. Debido a que el examinar la médula ósea se asocia con morbilidad, esta es útil como método para detectar involucro sistémico en pacientes con neoplasias conocidas, al igual que su costo es relativamente bajo. (7)

En 1979, Hayashi et al definieron al carcinoma diseminado en médula ósea como una entidad clínica distinta de los usuales tipos de metástasis. Ellos reportaron que la infiltración difusa es una característica del carcinoma metastásico a medula ósea y señalaron la asociación entre metástasis a medula ósea y trastornos hematológicos sistémicos tales como citopenias, coagulación intravascular diseminada y anemia hemolítica microangiopática. Estudios anteriores han informado que las metástasis a médula ósea de tumores sólidos se detectan con mayor frecuencia en pacientes con ca de mama, estómago, pulmón y próstata. (3)

La presencia de células cancerosas en médula ósea ha sido reportada de manera frecuente incluso en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama, sin embargo, la presencia aislada de células tumorales en médula ósea tiene un significado que permanece controversial. Además, la asociación entre la presencia aislada de células tumorales en médula ósea y los síntomas clínicos de mieloptisis no ha sido completamente dilucidado. (3)

No existe ningún hallazgo clínico que por si solo pueda predecir la infiltración a médula ósea, a pesar de eso existen parámetros que pueden ser de utilidad; esto incluye cambios leucoeritroblástico en sangre periférica, niveles elevados de deshidrogenasa láctica, citopenias o dolor óseo (7)

La metástasis a médula ósea de neoplasias no hematológicas ha sido reportada en virtualmente todos los tipos de cáncer. Los carcinomas provenientes de la próstata, mama, pulmón y neuroblastoma son los más frecuentes, la frecuencia en la detección depende del estadio clínico de la enfermedad y de la presencia de metastasis a otras partes del cuerpo. (7)

La sangre periférica por lo general se encuentra sin alteraciones en pacientes con metástasis a médula ósea. En pacientes con ca pulmonar de células pequeñas, Bezwoda et al, Tritz et al, Hansen et al e Ihde et al no encontraron diferencias significativas en los frotis de sangre periférica entre los pacientes con metastasis a médula ósea y aquellos que no tenían infiltración. Camplig et al encontró una pequeña diferencia sobre los valores de hemoglobina entre los pacientes con infiltración a médula ósea y los no infiltrados. (7)

La reacción leucoeritroblastica, la cual se observa ocasionalmente en neoplasias hematológicas, también se observa en pacientes con metastasis a médula ósea por neoplasias no hematológicas siendo más frecuente las neoplasias de próstata, mama y pulmón. Chernow y Wallner notaron reacción leucoeritroblastica en 35 de 98 pacientes con cáncer metastásico a médula ósea. (6)

Cualquier tumor con capacidad de diseminación hematológica puede infiltrar la médula ósea. La detección de metástasis a esta es un factor importante para poder determinar la etapa clínica, pronóstico, abordaje, predecir la respuesta a la quimioterapia y el seguimiento en caso de recaída. Típicamente los indicadores hematológicos más comunes son la anemia, trombocitopenia o pancitopenia. Ocasionalmente los índices hematológicos pueden estar dentro de los límites normales a pesar de la infiltración a médula ósea (2)

Marco teórico

La biopsia de hueso como herramienta para evaluar pacientes en los que se sospecha infiltración por alguna neoplasia oculta tiene una utilidad limitada a menos que la sospecha se base en hallazgos clínicos por ejemplo la reacción leuco eritroblástica. (7)

En pacientes con ca de mama en recaída con metástasis, la infiltración a médula ósea se ha reportado de un 3 a un 52%. En pacientes con lesiones óseas, se reporta metástasis a médula ósea entre un 50 y 85%, en aquellos sin lesiones óseas se reporta en 5%. El patrón de metástasis es interesante debido a que el ca de mama ocasionalmente es asociado a mielofibrosis. En estadios avanzados la presencia de tumor en médula ósea no ha mostrado valor pronóstico para supervivencia o tolerancia a tratamiento. Ceci et al encontraron que el involucro a médula ósea era más probable en pacientes jóvenes, premenopausicas y con menos de tres ganglios axilares comprometidos, pero estos factores no tuvieron significancia estadística. (4)

La médula ósea es comúnmente involucrada por metástasis, esto debido a que tiene un buen suministro sanguíneo y de nutrientes junto con factores de crecimiento; lo cual la convierten en un terreno fértil para el crecimiento de células tumorales. (2)

Hanbala et al realizaron un estudio prospectivo y descriptivo de 28 pacientes con tumores sólidos y linfoma (21 y 7 respectivamente) admitidos en el hospital Al Gamhouria durante el periodo comprendido de enero del 2005 a diciembre de 2005. La edad media fue de 49.6 años y la relación hombre mujer fue de 1.5:1. Los pacientes se dividieron en 2 grupos:

- Pacientes con diagnóstico de tumores sólidos, clasificados en carcinomas o sarcomas, así como los primarios de origen desconocido con sospecha de metástasis a médula ósea
- Pacientes con linfoma

La frecuencia de metástasis a médula ósea por tumores sólidos fue de 7.6% (n=10) del total de 21 pacientes: 3 con ca de mama, 2 con ca gástrico, 2 con tumor de origen desconocido, 1 con sarcoma osteogénico, 1 con carcinoma laríngeo y 1 con Ca de pulmón de células grandes. La mayoría de los pacientes tuvieron un estadio clínico III y IV (avanzado). (2)

En conclusión, la infiltración a médula ósea por tumores sólidos es común en el estudio, el sitio primario más común es la mama. (2)

Tabla 1. Involucro de médula ósea de acuerdo con el tipo de tumor

Sitio primario	No. de pacientes	%	No. de pacientes con mieloptosis	%
Ca mama	6	28.5	3	14.3
Gástrico	5	23.8	2	9.5
Colon	1	4.7	0	0
Hígado	1	4.7	0	0
Pancreas	2	9.5	0	0
Cabeza y cuello	1	4.7	1	4.7
Pulmon	1	4.7	1	4.7
Osteosarcoma	1	4.7	1	4.7
Piel	1	4.7	0	0
Origen desconocido	2	9.5	2	9.5
Subtotal	21	100	10	47.6
Lymphoma				
NHL	6	85.7	6	85.7
HL	1	14.3	1	14.3

Klickap et al reportaron que el 51% de los tumores sólidos tenían metástasis a médula ósea al diagnóstico y que el primario más frecuente fue ca de mama con 28%, pulmón con 23%, ca de estómago 9%, próstata con 8%, sarcoma de Ewing en 6%, primario de origen desconocido en 9%. (13)

Moid y Depalma, se estudiaron 21 pacientes (65.6%) del total de los pacientes, con tumores sólidos de diferentes orígenes primarios, se encontró que el 47.6% de estos pacientes tenían metástasis a médula ósea, siendo el ca de mama el primario más común en 30%, seguido del ca gástrico y ca de origen desconocido en 20%; en dos pacientes con primario de origen desconocido la neoplasia no era sospechada y el aspirado de médula se realizó como abordaje de anemia o pancitopenia. (17)

Yoshiaki et al estudiaron a 4 pacientes con ca de mama en quienes se había diagnosticado infiltración a médula entre 2014 y 2016 en el hospital universitario de Kyushu Beppu en Japón, fueron analizados retrospectivamente. Al diagnóstico de la infiltración todos los pacientes tenían anemia y/o trombocitopenia durante su tratamiento en estadio avanzado o metastásico. En particular las características inmunohistoquímicas de los cánceres de mama primarios fueron discordantes con las de las lesiones metastásicas a medula ósea. En un caso la lesión metastásica a medula ósea fue el factor de crecimiento epidermoide huma 2 (HER2)/neu-positivo, mientras que la lesión primaria era negativa para este receptor. Baso en lo anterior encontrado en la medula ósea se cambió el régimen quimioterapéutico de la paciente, lo cual mejoró la respuesta al tratamiento. (3)

Brahmbhatt B et al, realizó un análisis retrospectivo me médulas óseas con metastasis de tumores solidos diagnosticados y tratados en Instituto de investigación y cáncer de Guajart en india de enero de 2003 a junio de 2006, se evaluaron 525 casos sospechosos de compromiso a médula ósea 281 casos en adultos y 244 casos pediátrico, se encontró metástasis en 73 casos: 44 casos de metástasis en adultos y 29 en pediátricos. En los

casos pediátricos se encontró metástasis a médula ósea por neuroblastoma en 41.3% de los casos, seguido de retinoblastoma con 24.13% y sarcoma de Ewing en 20.6%. En la población adulta se encontró infiltración por sarcoma de Ewing en 25%, Ca de mama en 9.09%, Ca de pulmón en 9.09%, rabdomiosarcoma en 9.09%, carcinoma de próstata en 6.81% y meduloblastoma en 6.81%; se encontró frecuencia similar entre todas las neoplasias de los adultos. Los parámetros hemetológicos más sugestivos de infiltración a médula fueron reacción leucoeritroblástica en 10%, anemia en 100%, trombocitopenia 60% y fosfatasa alcalina elevada en 100% de los pacientes. (11)

Wnag et al estudiaron de manera retrospectiva un total de 111 casos de neuroblastoma, 59 de los cuales era hombres y 52 mujeres, la edad media fue de 3 años con un rango de 10 días hasta 43 años. Un total de 109 casos (81%) fueron casos pediátricos, 78 de los 111 pacientes se encontraban en estadio clínico IV de acuerdo la clasificación de la INSS, seguido de 19 casos en estadio III y 3 casos en estadio I. De acuerdo con las características histopatológicas 77/111 pacientes fueron neuroblastomas y 26 ganglioneuroblastoma. Todos pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a biopsia de hueso. (4)

En cuanto a los parámetros de laboratorio se midió la DHL al momento del diagnóstico con una media de 900.9 U/L. Los pacientes con metástasis a médula ósea mostraron un nivel significativamente más alto de DHL que los pacientes no infiltrados (1192.3 +/- 1130.2 U/L VS 487.5 +/-489.5 U/L, respectivamente, $p=0.000$), los niveles de ferritina no difirieron de manera significativa (412.4 U/L VS 252.2U/L, respectivamente, $p=0.47$). Los leucocitos totales estuvieron por debajo de $4 \times 10^9/L$ en 56.7% de los casos, trombocitosis estuvo presente en el 47.5% y la hemoglobina se encontraba disminuida en el 64.86% de los casos. Los casos de infiltración en estadios temprano mostraban niveles de leucopenia, anemia y trombocitopenia similares a los casos sin metástasis. La incidencia de leucopenia, anemia y trombocitopenia fue mayor en los casos con infiltración y estadio clínico avanzado. En este estudio se observó que el 55.9% de los casos tenían infiltración a medula ósea, lo cual concuerda con estudios retrospectivos previos (40-60%); los hallazgos sugieren que la biometría hemática completa especialmente en el conteo de eritrocitos juega un papel importante en la sospecha de metástasis a médula ósea especialmente en los estadios clínicos intermedio y avanzado (4)

En cuanto al cáncer gástrico si bien en el año 2018 este fue la quinta neoplasia más frecuente con una incidencia a nivel mundial de 1 033 701 casos, siendo la segunda causa de muerte por enfermedades oncológicas. Las metástasis comúnmente ocurren en peritoneo, hígado y pulmón. El compromiso óseo es infrecuente (10% de los casos) y la infiltración de la médula ósea lo es aún más con una prevalencia de 0.024%5, 6. Cuando esto último ocurre el pronóstico es muy desalentador a corto plazo. Kwon y col. publicaron una serie de casos con 26 pacientes que presentaron cáncer gástrico asociado a infiltración de la médula ósea. El compromiso concomitante con hueso, ganglios linfáticos, pulmón e hígado se observó en un 57.7%, 46.2%, 11.5% y 3.8% respectivamente. El pronóstico fue extremadamente desfavorable con un tiempo medio de supervivencia de 121 días en los pacientes que recibieron quimioterapia paliativa y de 11 días en aquellos sin tratamiento quimioterápico. Las causas de muerte fueron progresión tumoral (45%), hemorragia cerebral (25%), infecciones (21%) y coagulación intravascular diseminada (4%) (15)

La médula ósea puede estar comprometida por metástasis por un proceso neoplásico sin que los estudios convencionales de imagen o laboratorio muestren alguna alteración; este hecho hace importante el uso de técnicas sensibles para la detección de mieloptisis. EL aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso son considerados estudios complementarios; el uso de la biopsia de hueso es de importancia especial en los casos en los que no se puede obtener un aspirado de médula ósea adecuado, ya sea por mielofibrosis o por empaquetamiento de la médula ósea por células tumorales. Moid et al analizaron comparativamente 66 casos de mieloptisis de tumores sólidos y linfoma de hodgkin; del total de los casos el primario más común fue el cáncer de mama con 21 casos (30%), seguido de: linfoma de hodgkin con 20 casos (30%), cáncer pulmonar de células pequeñas con 11 casos (17%), carcinoma de próstata con 9 casos (14%) misceláneo con 5 casos (7%). Se encontró una correlación positiva entre el aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso en 22%; la correlación fue mayor en el cáncer pulmonar de células pequeñas 3/11 o 36.3%, seguido de ca de mama 7/20 o 35%, carcinoma de próstata 1/9 o 11.1% y linfoma de hodgkin 1/20 o 5%; de los miselaneos 2 de los 5 casos tuvieron metastasis simultanea tanto en el aspirado como en la biopsia por ca gástrico y carcinoma adrenal; se concluyó que si bien tanto el aspirado como la biopsia de hueso deben ser realizados en paciente con sospecha de metástasis a médula ósea; en los casos de carcinoma de mama, carcinoma pulmonar de células pequeñas de pulmón y carcinoma de próstata el aspirado de médula ósea puede confirmar los resultados de la biopsia de hueso. (17)

Akhter S et al, realizó un estudio retrospectivo, conducido por el departamento de hematología del Instituto de ciencias médicas Sher e Kashmir de enero de 2012 a diciembre de 2016; en dicho periodo se encontraron 68 biopsias de médula ósea con metástasis de tumores solidos; 40 pacientes eran hombres (58.8%) y 20 mujeres (29.4%), con un rango de edad de 8 meses a 80 años con una media de edad de 49.2 años; 20 casos correspondieron a edad pediátrica (29.5%). La anemia se presentó en 38 casos (55.8%) mientras que la trombocitopenia se encontró en 35 pacientes (51.4%). El cáncer de pulmón fue la neoplasia más frecuente con 15 casos (31.2%), seguido del cáncer de estómago con 8 casos (16.6%), próstata 5 casos (10.4%), mama 6 casos (12.5%), tumores de células pequeñas y redondas en 5 casos (10.4%), vejiga 2 casos (4.1%), primario de origen desconocido 3 casos (6.25%), ovario y sarcoma de Ewing en dos casos respectivamente (4.1%). En la población pediátrica el tumor sólido más frecuente fue el neuroblastoma con 8 casos (40%). (5)

Entre los parámetros hematológicos que se puede encontrar en mieloptisis se encuentra la trombocitopenia, la cual ocurre en pacientes con neoplasias oncológicas por una amplia variedad de razones, que incluyen infiltración a médula ósea por tumor, mielo supresión por quimioterapia, radiación o consumo de plaquetas debido a coagulación intravascular diseminada o destrucción inmunomediada; la trombocipenia inmune primaria se ha asociado a neoplasias linfoides particularmente a la leucemia linfoide crónica pero la asociación de trombocitopenia inmune primaria en tumores sólidos es muy rara. De Latour at al analizó una serie de 10 casos de pacientes con cáncer de mama y TIP, con una media de edad de 58 años, 8 de los pacientes tenían carcinoma ductal invasivo, 2 casos tenían cáncer lobular, todos los casos eran positivos a receptores de estrógenos y progesterona y estadio clínico avanzado, no se encontró relación entre la TIP y las características de

cáncer; 5 pacientes tenían anticuerpos contra plaquetas. En este estudio se observó que los pacientes con TIP xy ca de mama tenían pobre pronóstico. (16)

Makoni et al en un reporte de dos casos, uno de ca de páncreas y otro de pulmón con metástasis de médula ósea encontraron como parámetro hematológico en común la trombocitopenia por debajo de 100 mil plaquetas, con plaquetas gigantes al frotis de sangre periférica, ambos pacientes fallecieron pocos días después de establecido el diagnóstico, 10 y 4 días respectivamente. (10)

Dua S. et al, analizaron 900 biopsias de hueso en u periodo de 2 años, encontrando 10 casos con metástasis a médula ósea, la relación hombre mujer fue de 4:1. De todos los casos 4 fueron pacientes pediátricos con neuroblastoma. De los 6 restantes: 3 eran metástasis de ca pulmonar, con un caso, ca de próstata con un caso y un caso de ca de colon. La anemia fue el parámetro más común en 4 de los 10 casos, 2 con trombocitopenia, 2 con pancitopenia 2 con reacción leucoeritroblastica. (9)

Kilickap et al analizaron los parámetros hematológicos de los pacientes con mieloptisis diagnosticada por biopsia de hueso de enero de 1993 a diciembre de 2004 de la Unidad de Oncología médica de la Universidad de Hacettepe en Turquía. En este estudio se analizaron de manera retrospectiva 3,842 biopsias de hueso, después de excluir aquellas muestras infiltradas por neoplasias hematológicas se encontraron 72 muestras con mieloptisis, de los cuales 36 fueron hombres y 37 mujeres con una media de edad de 49.4+-12.9 años, 21 pacientes con ca de mama, 17 con ca de pulmón, 7 con ca gástrico, 6 con primario de origen desconocido, 5 con ca de próstata, 5 con sarcoma de Ewing, 2 con sarcoma de tejido blando, 2 con carcinoma nesofaríngeo, 2 con melanoma y 1 de carcinoma laríngeo, ca de vejiga, ca de recto, ca de endometrio, ca de testículo y meduloblastoma. Al momento del diagnóstico de mieloptisis el 68.5% (n50), neutropenia 23.3% (n17), trombocitopenia 58.9% (n43); bicitopenia: anemia + neutropenia 27.4% (n20), anemia + trombocitopenia 2 pacientes (2.7%), neutropenia + trombocitopenia 1.4% (n1) y pancitopenia 17.8% (n13). La media de supervivencia después del diagnóstico de metastasis a médula ósea fue de 5 meses y la supervivencia a un año fue de 28%; los pacientes con trombocitopenia tuvieron una supervivencia menor que los pacientes con cifras de plaquetas normales (1mes vs 13 meses; p<0.0001). Otros parámetros asociados a metástasis de médula ósea fueron la reacción leucoeritroblástica, LDH sobre 500 UI/litro, plaquetas menores a 100mil. (14)

Bhopal T et al analizaron 206 casos de tumores de células pequeñas y azules (excluyendo linfoma) con un rango de edad de 45 días a 25 años con una media de 12 años, con relación hombre: mujer 1.5:1. Del total de los 206 casos analizados 37 fueron positivos para metástasis de a biopsia de hueso (17.9%); de estos 24 casos fueron por neuroblastoma (64.8%), 9 casos por sarcoma de Ewing (24.3%) y 4 rhabdomyosarcoma(10.85). Del total de los casos 6 pacientes (16.2%) tuvieron reacción leucoeritroblástica. La presencia de infiltración fue el factor pronóstico más adverso, se relación con la progresión de la enfermedad y con un pobre resultado clínico. (12)

Mehdi R et al, analizaron de manera retrospectiva 434 casos de aspirados de médula ósea y 124 biopsia de hueso de pacientes con tumores solidos, en colegio médico JN de Aligart en India. En el estudio de 124 pacientes: 80 (64.5%) fueron hombres y 44 (35.5%) fueron mujeres. Se evaluaron 434 aspirados de 124 pacientes. Basados en el diagnóstico histopatológico: 36 (29%) fueron Ca de mama, 25(23.3%) carcinoma de próstata, 19 (15.3%) Ca de pulmón, 20 (16.1%) carcinoma gástrico, 5 (4%) sarcoma de Ewing, 4 (3.2%) melanoma, 4 (3.2%) carcinoma tiroideo, 7 (5.6%) carcinoma endometrial y 4 (3.2%) primarios de origen desconcoido. Se encontró metástasis a médula ósea en 31 de los 24 pacientes (25%): 8 pacientes con ca de mama, Ca de próstata 9 pacientes, carcinoma de pulmón 4pacientes, ca gástrico 5 pacientes y en cuanto al tumor de Ewing, melanoma, ca endometrial, ca de vejiga y primerio de origen desconocido, fueron un paciente por cada una. Los parámetros hematológicos en los casos de metastasis fueron: 22 con anemia, 14 con trombocitopenia, 6 con pancitopenia y 5 con manifestaciones hemorrágicas. La correlación con los hallazgos hematológicos especialmente entre la trombocitopenia y la metástasis parecer ser un buen parámetro para la supervivencia de los pacientes. (8)

Planteamiento del problema

De acuerdo a la literatura la metástasis a médula ósea de tumores solidos no hematológicos es baja, diversas revisiones de casos sitúan la infiltración a médula ósea en alrededor de 10 al 15% del total de todos los casos de neoplasias no hematológicas. Con un impacto significativo en cuanto al pronóstico y el terapéutico. Si bien en la literatura no existen numerosas revisiones de series casos en cuanto a la metástasis a medula ósea gran parte de la bibliografía concluye que los tumores sólidos que metastatizan a médula ósea son el cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de próstata y los parámetros hematológicos más frecuentemente encontrados en los casos con mets a médula ósea son la anemia y trombocitopenia en mayor o menor porcentaje dependiendo del estudio que se revise.

Debido a la que la presencia de metástasis a médula ósea de tumores solidos tiene una importante implicación en cuento al pronóstico y el tratamiento; Se tiene la necesidad de determinar los indicadores hematológicos asociados a metástasis en neoplasias no hematológicas para valorar la relación que existen entre los pacientes infiltrados y no infiltrados.

Justificación

La metástasis a médula ósea de tumores solidos no hematológicos tiene una incidencia de 10%, generalmente los parámetros hematológicos más frecuentemente encontrados en todos los casos son la anemia y trombocitopenia; todo lo anterior con confiriendo un pronóstico desfavorable y en muchos casos es una limitante importante en cuanto a los esfuerzos terapéuticos.

En el Instituto Nacional de Cancerología no se tiene una cifra establecida que defina la incidencia de metástasis a médula ósea de tumores solidos no hematológicos ni tampoco se tienen definidos los parámetros hematológicos que puedan estar asociados a esta. Por lo que hace difícil en la práctica clínica poder identificar a aquellos pacientes con riesgo de metastasis a médula ósea.

Conocer la incidencia y los parámetros hematológicos asociados a metástasis de médula ósea en tumores sólidos en nuestra población, permitirá definir de manera objetiva y útil las neoplasias más frecuentemente asociadas a infiltración junto con parámetros hematológicos afectados con mayor frecuencia en la metástasis a médula ósea. Todo con el fin de identificar de manera oportuna a los pacientes que puedan beneficiarse del abordaje hematológico para poder determinar la presencia de metástasis con el fin de determinar de manera más certera el impacto pronóstico y la conducta terapéutica más adecuada. Dicha estrategia debe incluir métodos de aspirado de médula ósea, biopsia de hueso, biometría hemática y medición de deshidrogenasa láctica.

Objetivos

General:

- Analizar la asociación de los diferentes indicadores hematológicos y su relación con la presencia de infiltración de la médula ósea en pacientes con neoplasias no hematológicas.

Secundarios:

- Identificar los pacientes del INCan de enero 2015 a mayo 2020 con neoplasias no hematológicas con y sin infiltración a médula ósea al diagnóstico.
- Recabar los datos epidemiológicos, clínicos, hematológicos y laboratoriales de los casos incluidos en el estudio.
- Comparar los datos obtenidos entre los dos grupos del estudio.
- Reportar los resultados obtenidos.

Metodología de la investigación

Diseño del estudio

Retrospectivo, transversal y descriptivo

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de tumores sólidos no hematológicos, enviados a la consulta externa de la clínica de neoplasias mieloproliferativas y patología benigna del Instituto Nacional de Cancerología del primero de enero del 2015 al 31 de mayo de 2020.

Criterios de Inclusión

- Pacientes del INCan con diagnóstico de neoplasias no hematológicas.
- Pacientes que cuenten con aspirado de médula ósea y/o biopsia de hueso.
- Pacientes con historia clínica y biometría hemática al diagnóstico.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con infección por VIH.

- Pacientes con citopenias autoinmunes, enfermedades reumatológicas o neoplasias hematológicas (leucemias agudas, neoplasias mieloproliferativas, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin) ya conocidas.
- Pacientes que no cuenten con aspirado de médula ósea o biopsia de hueso al diagnóstico.

Criterios de Eliminación

- Pacientes que no reúnan los criterios de inclusión.
- Pacientes que no cuenten con historia clínica o biometría hemática al diagnóstico.

Metodología de la Investigación

Material y métodos

Se realizó una revisión del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de tumores sólidos no hematológicos, enviados a la consulta externa de la clínica de neoplasias mieloproliferativas y patología benigna del Instituto Nacional de Cancerología del primero de enero del 2015 al 31 de mayo de 2020.

Las variables referentes a la enfermedad fueron la edad y la fecha del diagnóstico histopatológico del tumor sólido, fecha de realización del BAMO, la presencia o no de infiltración y el estadio clínico de la neoplasia sólida al momento de la determinación de la presencia o no de metástasis a médula ósea, la fecha del fallecimiento del paciente o si continua con vida, la fecha de la última consulta en el instituto y los siguientes parámetros de laboratorio, todos ellos considerados al momento del diagnóstico, biometría hemática, dentro de esta se incluyó: hemoglobina, hematócrito, volumen corpuscular medio, ancho de distribución eritrocitaria, recuento plaquetario, volumen plaquetario medio, recuento leucocitario, recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, recuento de eosinófilos, recuento de basófilos

Técnica y procedimiento

Se consideró para el diagnóstico de metástasis a médula ósea, material proveniente de biopsia incisional de biopsia de hueso, obtenida de cresta iliaca posterior derecha o izquierda con ulterior envío para su revisión al servicio de hematopatología de instituto.

Aspectos Éticos

El presente estudio se realizará con estricta observación de las recomendaciones estipuladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (1964), así como con vigilancia de las normas de buena práctica clínica, la declaración universal de derechos humanos de las Naciones Unidas, la ley General de Salud de México y la normatividad institucional vigente, así mismo, se velará por dar correcta representación a la visión, misión y valores del Instituto Nacional de Cancerología.

Debido al carácter retrospectivo y observacional de la presente investigación, es clasificada como de riesgo menor a mínimo” por la Ley General de Salud de México, solicitándose por tanto la omisión del uso del consentimiento informado para la inclusión de los casos.

Definición y operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	VALORES	VARIABLE EN EL ESTUDIO
Edad al diagnóstico	Años cumplidos al diagnóstico oncológico	Continua	Años cumplidos	0-100 años	Independiente
Sexo	Sexo biológico	Nominal	Fenotipo	Hombre/Mujer	Independiente
Diagnóstico	Diagnóstico oncológico	Nominal	Diagnóstico histopatológico	Tipo de neoplasia no hematológica	Independiente
Estadio al diagnóstico	Etapa clínica al diagnóstico oncológico	Ordinal	Estadio clínico	I, II, III o IV	Independiente
Concentración de Hemoglobina	Concentración de Hemoglobina al diagnóstico	Continua	Biometría hemática	0-20 g/dL	Independiente
Hematócrito	Porcentaje de la fracción eritroide en la columna sanguínea al diagnóstico	Continua	Biometría hemática	0-100 %	Independiente
Hemoglobina corpuscular media	Cantidad de hemoglobina promedio contenida por corpúsculo	Continua	Biometría hemática	20-50 pg	Independiente
Volumen	Promedio	Continua	Biometría	50-130 fL	Independiente

corpuscular medio	volumétrico de los eritrocitos analizados		hemática		e
RDW	Medida de desviación del ancho de distribución de la curva de volumen eritrocitaria	Continua	Biometría hemática	10-25%	Independiente
Recuento plaquetario	Concentración de plaquetas en la sangre	Continua	Biometría hemática	0-1,000x10 ⁹ /L	Independiente
Volumen plaquetario medio	Volumen promedio de las plaquetas	Continua	Biometría hemática	0-20 fL	Independiente
Recuento leucocitario	Concentración de leucocitos en la sangre	Continua	Biometría hemática	0-100x10 ⁹ /L	Independiente
Recuento de neutrófilos	Concentración de neutrófilos en la sangre	Continua	Biometría hemática	0-100x10 ⁹ /L	Independiente
Recuento de linfocitos	Concentración de linfocitos en la sangre	Continua	Biometría hemática	0-100x10 ⁹ /L	Independiente
Recuento de eosinófilos	Concentración de eosinófilos en la sangre	Continua	Biometría hemática	0-100x10 ⁹ /L	Independiente
Recuento de basófilos	Concentración de basófilos en la sangre	Continua	Biometría hemática	0-100x10 ⁹ /L	Independiente
Infiltración a médula ósea	Presencia de infiltración	Nominal	Aspirado/Biopsia de médula ósea	Sí/No	Dependiente

	en médula ósea por la neoplasia no hematológica				
--	-------------------------------------------------	--	--	--	--

Resultados

Se revisó la base de datos de interconsultas a la clínica de patología benigna del servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido del primero de enero del 2015 al primero de mayo de 2020, encontrándose 144 pacientes con diagnóstico de tumores sólidos con citopenias en sangre periférica como motivo de interconsulta. A la totalidad de los casos se les realizó AMO y BAMO para su estudio.

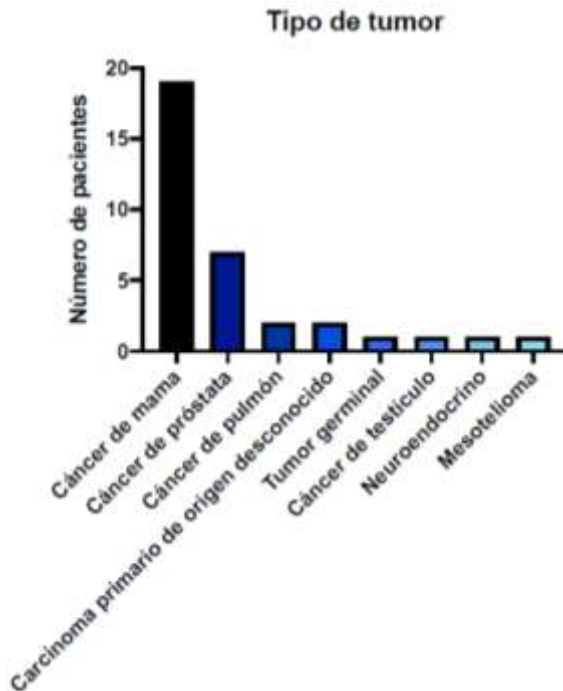
De los 144 pacientes, el 76.4% (110) eran mujeres y 23.6% (34) hombres, quienes tuvieron como diagnóstico oncológico: Ca de mama 36.8% (53), CaCu 12.5% (18), Ca pulmón 9% (13), Ca ovario 8.3% (12), próstata 6.3% (9), Ca de endometrio, testículo y gástrico 4.2% (6) cada uno, tumor germinal, neuro endócrino y primario de origen desconocido 2.1% (3) cada uno finalmente Ca renal, Ca de tiroides y de tráquea con 0.7% (1) cada uno.

Del total de los pacientes estudiados el 68.1% (98) se encontraba en estadio clínico avanzado al momento del diagnóstico oncológico y el 31.9% (46) en estadio temprano.

De igual manera el total de pacientes estudiados se encontró metástasis a médula ósea, diagnosticada por BAMO en 23.6% (34) mientras que en el 76.4% (110) no se encontró mieloptisis.

Se diagnosticó mieloptisis en 34 pacientes de los cuales:

- 55.8% (19) fue Ca de mama, de estos el 63.1% (12) se encontraba en estadio clínico avanzado
- El 20.5% (7) fue de pacientes con Ca de próstata, los cuales el 100% (7) se encontraban en estadio clínica avanzado
- 5.8% (2) fue Ca de pulmón ambos con estadio clínico avanzado.
- 5.8% (2) fue primario de origen desconocido, ambos pacientes con estadio clínico avanzado
- 2.9% (1) fue Ca de testículo con estadio clínico avanzado
- 2.9% (1) fue tumor germinal, el paciente se encontraba en estadio clínico avanzado
- 2.9% (1) Tumor neuroendócrino con estadio clínico avanzado
- 2.9% (1) mesotelioma con estadio clínico temprano.

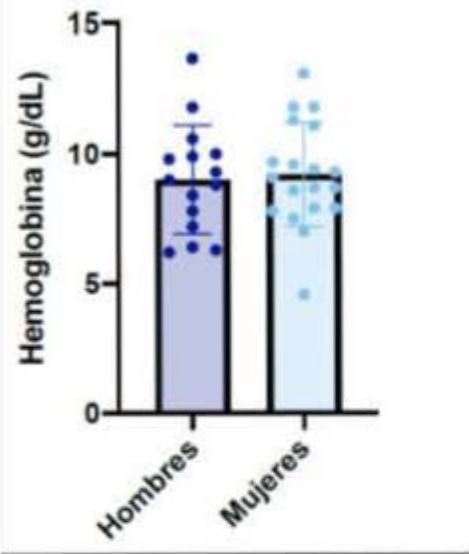


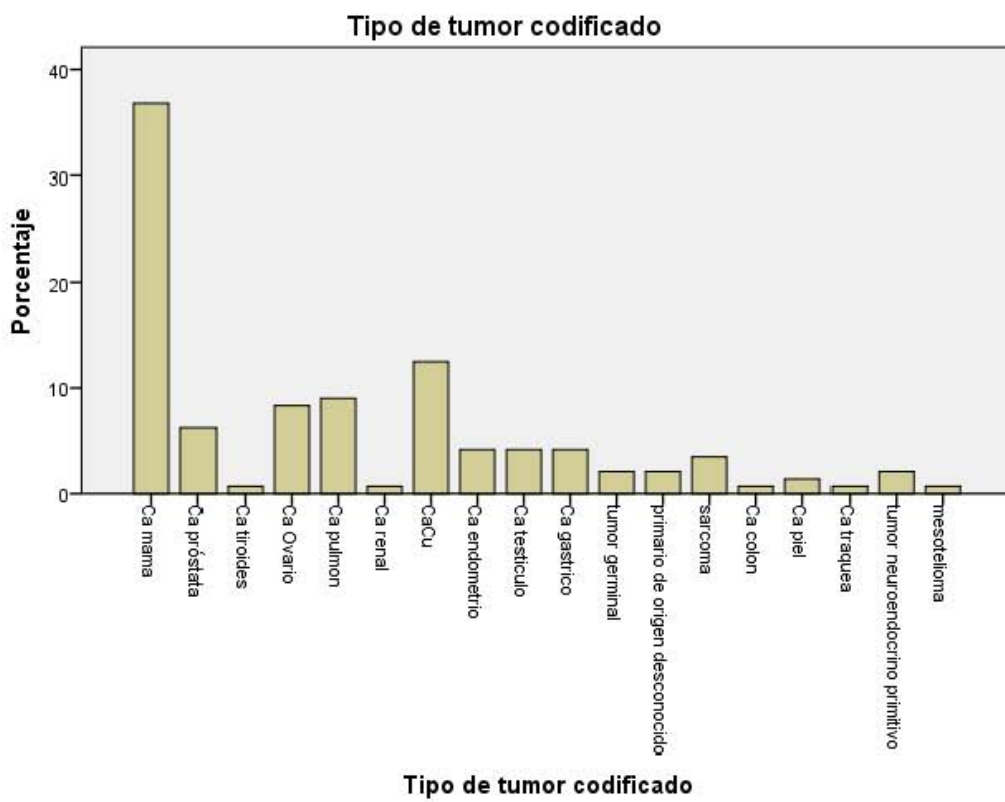
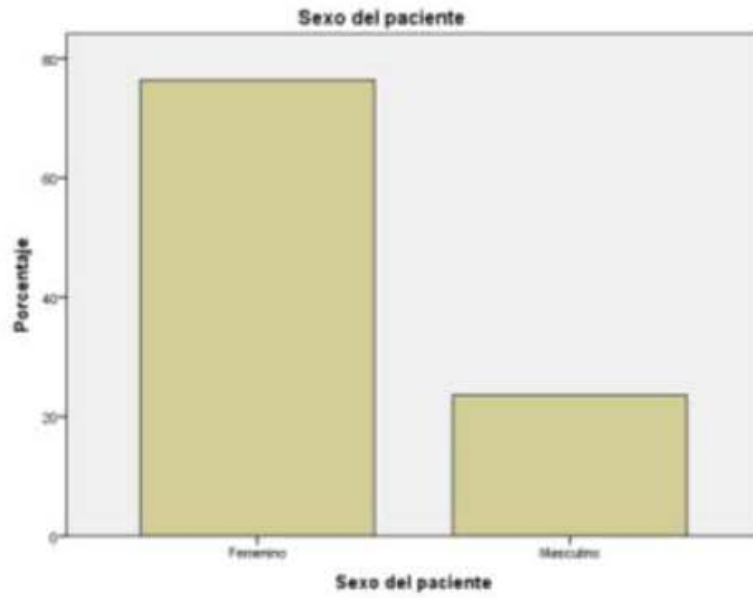
Como dato adicional ninguno de los casos diagnosticados con Ca de tiroides, ovario, CaCu, endometrio, gástrico, sarcoma, colon y piel; tuvieron metástasis a médula ósea.

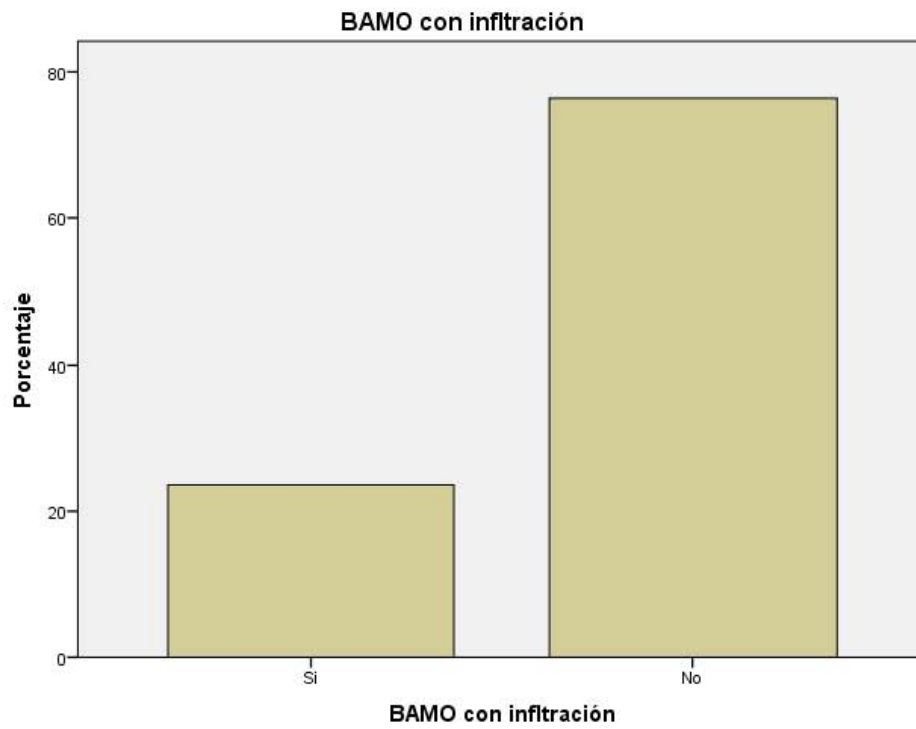
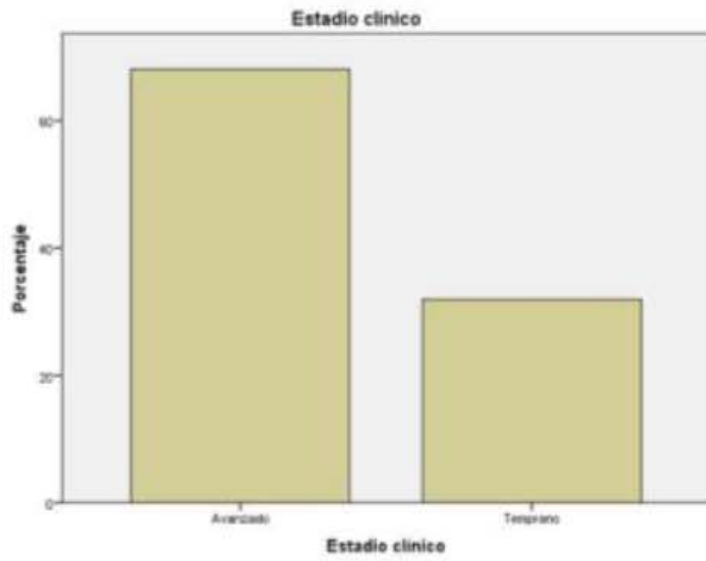
Se realizó el análisis de supervivencia de los casos incluidos empleando el método de Kaplan Meyer con una supervivencia global de los casos incluidos OS, una supervivencia media a los 46.5 meses. Para los pacientes con cáncer de mama la supervivencia media se alcanzó a los 62.5 meses mientras que los pacientes con cáncer de próstata llegaron a los 15.9 meses, para el resto de las neoplasias sólidas no fue posible analizar la supervivencia por el escaso número de casos.

En cuanto a las cuentas en sangre periférica de forma global los pacientes incluidos tuvieron hemoglobina de 9.12 ± 2.02 , hto 27.5 ± 6.13 , VCM 93 ± 12 , HCM 32.2 ± 12 , plq 187 ± 87.5 vol plaquetario 10.3 ± 1.64 , leucos 5.26 ± 2.66 , neutros 2.91 ± 1.62 , linfos 1.49 ± 1.3 , eos 0.035 ± 0.054 . LDH 1897 ± 3587 . Solo 13 pacientes contaban con conteo de reticulocitos al momento de la infiltración con promedio de 2.42%, rango 0.43 a 4.57. Se realizó un análisis de matriz de correlación asumiendo una distribución no gaussiana comparando los valores de la biometría hemática y la deshidrogenasa láctica encontrados valores de P significativas entre las correlaciones de LDH y plaquetas ($p < 0.001$); spearman R igual a -0.912, hemoglobina y plaquetas ($p < 0.01$); coeficiente de spearman r igual a 0.692. hemoglobina y volumen plaquetario medio ($p < 0.01$); spearman R igual a -0.771. Entre recuento y volumen plaquetario medio ($p < 0.01$); spearman R menor a -0.767.

Valores de Hemoglobina







Discusión

La realización de aspirado de médula y biopsia de hueso son herramientas diagnósticas accesibles y fácilmente aplicables para el abordaje y diagnóstico de metástasis a médula ósea en tumores sólidos, a pesar de que herramientas como la resonancia magnética y la gammagrafía ósea nos pueden dar información útil para determinar la diseminación de la enfermedad; el aspirado y biopsia de médula ósea sigue siendo de mayor utilidad para determinar la presencia de metástasis en médula ósea debido a capacidad de realizar análisis histopatológico e inmunohistoquímico. (Kucukzeybek et al.; 2014)

La diseminación de células a partir de un tumor sólido primario es considerada la causa de metástasis y recaída de enfermedad. En consecuencia, su detección es de mucha importancia para la estadificación, pronóstico y desiciónterapéutica (Zhehentner; 2002)

En teoría todos los tumores sólidos tienen capacidad de metastatizar hacia médula ósea, sin embargo, el cáncer de mama, próstata y pulmón son los más frecuentemente encontrados en pacientes adultos. (Kilickap et al., 2007). En casos pediátricos el neuroblastoma es responsable de la mayoría de los casos de mieloptisis. En su estudio retrospectivo, Mohantly et al, encontraron que el cáncer de próstata (47.8%) fue el tumor con mayor incidencia de metástasis a médula ósea, seguido del cáncer de mama (28.2%). (Mohanty and Dash, 2003)

En nuestro estudio, se analizaron 144 pacientes todos con realización de AMO y BAMO de los cuales 34 (23.6%) resultaron con metástasis. Encontrando que el tumor sólido con mayor metástasis a médula ósea fue Ca de mama con 55.8% (n=19), de estos la mayoría (n=12) se encontraba en estadio clínico avanzado. El segundo tumor fue el ca de próstata con el 20.5% (n=7) de este todos los pacientes se encontraban en estadio clínica avanzado al momento de la detección de la mieloptisis; por lo que encontramos similitud en la frecuencia de metástasis, mencionada en la mayoría de los estudios.

Los pacientes con compromiso a médula ósea pueden tener una biometría hemática dentro de parámetros normales, sin embargo, generalmente se encuentran con citopenia, bicitopenias o pancitopenia. Aunque la anemia severa puede ser un factor de riesgo para la vida del paciente; las complicaciones derivadas de la neutropenia y trombocitopenia pueden ser resultar con mayor morbilidad y mortalidad. Los pacientes pancitopénicos son conocidos por tener mayores complicaciones que en el caso de pacientes con una o dos citopenias (Kilickap et al; 2007).

En nuestro estudio el parámetro hematológico mayormente encontrado fue la anemia y trombocitopenia. Al análisis de los valores de la biometría hemática y la deshidrogenas láctica encontramos valores de P significativas entre las correlaciones de LDH y plaquetas ($p < 0.001$), hemoglobina y plaquetas ($p < 0.01$); hemoglobina y volumen plaquetario medio ($p < 0.01$); entre recuento y volumen plaquetario medio ($p < 0.01$). En base a los resultados de nuestros estudios podemos considerar que la anemia, trombocitopenia y el volumen plaquetario medio elevado, junto con la elevación de la deshidrogenasa láctica son parámetros hematológicos sugestivos de metástasis a médula ósea por tumores sólidos.

Conclusión

Del presente estudio se puede concluir que a medición de niveles bajos hemoglobina, plaquetas, elevación volumen plaquetario y de deshidrogenasa láctica son parámetros hematológicos, fáciles de obtener y que nos pueden ser de utilidad como probables indicadores de mieloptisis; con el fin de poder seleccionar a pacientes con tumor sólido y estadio clínico avanzado para la realización de aspirado y biopsia de médula ósea que nos confirme o descarte dicha sospecha y poder otorgar estadificación y pronóstico más preciso a nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Smita C, Harish C, Sunil S. Bone marrow metastasis by solid tumors—probable hematological indicators and comparison of bone marrow aspirate, touch imprint and trephine biopsy, *Hematology*, 15:5, 368-372
2. Hambala NA, Hamid G. Bone Marrow Involvement In Solid Tumours And Lymphoma. *Uni. Aden J. Nat. Appl. Sc* 01/2009; 13(3).
3. Shinden Y, Sugimachi K, Tanaka F et al. Clinicopathological characteristics of disseminated carcinomatosis of the bone marrow in breast cancer patients. *Molecular And Clinical Oncology* 8: 93-98, 2018.
4. Wang W, Peng X, Liang C, et al. Comparison of Hematological Aspects between Neuroblastoma Patients with and without Bone Marrow Infiltration. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol. 47, no. 4, 2017; 416-421.
5. Akhter S, Khan S, Geelani S, et al. Bone Marrow Involvement In Non Haematological Malignancies: A Clinico- Pathological Study From A Tertiary Care Center Of Kashmir Valley. *Int. J. Adv. Res.* 6(9); 278-281
6. Anner R, Drewinko B. Frequency And Significance Of Bone Marrow Involvement By Metastatic Solid Tumors. *Cancer* 39:1337-1344, 1977.
7. Papac R. Bone Marrow Metastases. *CANCER* November 1, 1994, Volume 74, No. 9; 2403-2413.
8. Mehid S, Brahma M. Metastasis of Solid Tumors in Bone Marrow: A Study from Northern India. *Indian J Hematol Blood Transfus* (Apr-June 2011) 27(2):93–95.
9. Dua S, Chhabra S, Gupta M. Bone Marrow Metastasis In Solid Tumors: A Retrospective Study. *Indian J.Sci.Res.* 7(2) : 79-82, 2017.
10. Makoni S, Laber D. Clinical Spectrum of Myelophthisis in Cancer Patients. *American Journal of Hematology* 76:92–93 (2004).
11. Brahmabhatt B, Parikh B, et al. Bone Marrow involvement by Metastatic solid Tumors. *Gujarat Medical Journal*, August-2014 Vol. 69 No. 2; 54-57.
12. Bhopal T, Hussain A, et al. Bone Marrow Infiltration by Nonhematopoietic Small Round Cell Tumors: A Clinicopathological Study from a Tertiary Care Centre in South India. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, Volume 40, Supplement 1, July 2019; S1-S5.
13. Lujan M, Cardona A, et al. Mieloptisis Viejos aspectos, Nuevos Conceptos. *Acta Médica Colombiana* Vol. 34 N° 4, Octubre-Diciembre, 2009; 169-175.
14. Kilickap S, Erman M, Dincer M, et al. Bone Marrow Metastasis of Solid Tumors: Clinicopathological Evaluation of 73 Cases. *Turkish Journal of Cancer*, Volume 37, No. 3, 2007; 85-88.
15. Kwon Y, Yun J, Kim H. Clinical Outcome of Gastric Cancer Patients with Bone Marrow Metastases. *Cancer Res Treat.* 2011;43(4):244-249.
16. De Latour R, Guetz G, Leurence V. Breast Cancer Associated with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Clin Oncol* 2004;27: 333–336
17. Moid Farah, DePalma L. Comparison of Relative Value of Bone Marrow Aspirates and Bone Marrow Trephine Biopsies in the Diagnosis of Solid Tumor Metastasis and Hodgkin Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:497–501)

