



Hospital de Enfermedades del Tórax  
Victoria Eugenia. Madrid. Servicio  
de Bronconeumología.

## ESTUDIO DE LA MEDULA OSEA MEDIANTE BIOPSIA-ASPIRACION DE CRESTA ILIACA EN 46 ENFERMOS CON CARCINOMA BRONCOPULMONAR PRIMITIVO. SU CORRELACION CON EL ESTUDIO RADIOLOGICO OSEO Y RADIOISOTOPICO CON $^{99m}\text{Tc}$

P. Gómez Fernández, R. Rey Durán, R. Salama Benoliel, J. Martín Villar, M. Zomeño Gómez y J. M. Fernández Rocha.

### Introducción

El resultado del tratamiento del cáncer de pulmón, cuando es visto por primera vez, está condicionado, en gran parte, por la extensión tumoral.

Las características histológicas del tumor condicionan la localización y, por tanto, la reseccabilidad; por otra parte, el tipo celular va a influenciar el resultado terapéutico según el patrón y la rapidez de diseminación metastásica que adopte. Es bien conocida la corta supervivencia de los enfermos con carcinoma indiferenciado de células pequeñas, que raramente excede los 6 meses desde el momento del diagnóstico<sup>1</sup>; para justificar estos desalentadores resultados se dieron dos explicaciones: el corto tiempo de duplicación tumoral y la diseminación metastásica temprana y no reconocida.

El conocimiento de la presencia o ausencia de metástasis en el sistema óseo es importante en la valoración inicial del paciente con carcinoma broncopulmonar, ya que en estos enfermos la afectación ósea es un hallazgo bastante frecuente. En una revisión de 676 necropsias de pacientes con carcinoma broncopulmonar, Watson<sup>2</sup> señaló la presencia de metástasis

óseas en el 34,6 %, cifra solamente sobrepasada por las metástasis adrenales (43,8 %) y hepáticas (42,7 %).

Varios han sido los métodos empleados para detectar metástasis óseas. En 1971 Hansen<sup>3</sup> estudió la médula ósea, mediante biopsia-aspirado de cresta iliaca, en 100 enfermos con carcinoma broncopulmonar y señaló la presencia de metástasis en el 14 %, porcentaje que se incrementaba hasta un 45 % al analizar los casos con carcinoma indiferenciado de células pequeñas; los resultados que obtuvo con la biopsia y el aspirado fueron similares.

Otros trabajos<sup>5</sup> han demostrado la superioridad de la biopsia con relación al aspirado para evidenciar metástasis óseas.

El examen radiológico óseo, otro método de estudio, ha demostrado ser de valor limitado en orden a establecer afectación ósea metastásica, debido a que las lesiones deben tener un diámetro mínimo de 1-1,5 cm. para ser visibles radiológicamente<sup>6</sup>.

Hay informes que señalan que la utilización de radioisótopos para el estudio de metástasis óseas es una técnica más sensible que la serie radiológica, aunque otros, como Loeffler<sup>6</sup>, apuntan dos grandes limitaciones de este método: resultados falsos negativos y la dificultad para interpretar algunos hallazgos como positivos.

El propósito de este trabajo fue comprobar en un grupo de enfermos con carcinoma broncopulmonar la incidencia de metástasis óseas en los distintos tipos histológicos, correlacionar los hallazgos hechos por biopsia-aspiración de cresta iliaca, serie radiológica ósea y estudio con  $^{99m}\text{Tc}$  y valorar posibles repercusiones analíticas.

### Material y métodos

Desde el año 1974 se estudiaron 46 enfermos con carcinoma broncopulmonar primitivo.

En todos los enfermos se realizó biopsia-aspirado de cresta iliaca, serie radiológica ósea y gammagrafía ósea, estableciéndose el límite de un mes como intervalo aceptable entre las diversas exploraciones para establecer juicios comparativos.

La biopsia-aspiración se realizó con anestesia local y en condiciones estériles; en 29 enfermos se utilizó la aguja de Silverman-Jensen y en 17 la de Jamshidi<sup>7</sup>; el fragmento de hueso se fijó en formol y se envió al patólogo; la tinción del aspirado se hizo con Giemsa y se remitía al hematólogo; ambos informes eran independientes en cuanto a tiempo y persona.

La gammagrafía ósea se realizó mediante inyección endovenosa de 15-20 mCu de  $^{99m}\text{Tc}$ , marcando un fármaco derivado del fósforo (difosfato, pirofosfato o polifosfato); la toma de imágenes se hizo a las 2-3 horas de la inyección, utilizando para ello gammacámara o gammógrafo lineal; los informes eran considerados como *positivos* únicamente cuando las alteraciones eran descritas como *compatibles con metástasis*.

La serie ósea comprendió estudio radiológico de cráneo, columna cervical, dorsal, lumbar y pelvis; no se incluían las extremidades a no ser que hubiese sospecha clínica de patología; los informes



radiográficos eran considerados como *positivos* cuando se describían alteraciones *compatibles con procesos metastásicos*; los informes compatibles con fracturas no patológicas o procesos degenerativos no eran considerados.

A todos los enfermos se les practicó, al inicio del estudio, análisis de sangre y valoración de la función hepática y renal.

**Resultados**

El estudio incluyó a 46 enfermos, 44 varones y 2 mujeres; la edad media era de 58 años. La variedad histológica tumoral era la siguiente: carcinoma indiferenciado células pequeñas, 15; epidermoide, 14; células malignas sin tipo determinado, 14; adenocarcinoma, 3.

Se identificaron células tumorales en

la médula ósea en 8 enfermos (tabla I); en 4, la identificación se hizo en la biopsia y el aspirado; en 2, el hallazgo fue únicamente en la biopsia y en otros 2 casos sólo el aspirado medular mostró células tumorales; 40 % de los pacientes con carcinoma indiferenciado de células pequeñas presentaban invasión medular frente a 7,1 % para el carcinoma epidermoide y 7,1 % para el carcinoma cuyas características histológicas no habían podido ser determinadas (indeterminado). Las células tumorales en la médula ósea de los enfermos con carcinoma indiferenciado eran de tamaño uniforme, redondas u ovals, con un núcleo hiper cromático,

uno o dos nucleolos y escaso citoplasma (figs. 1 y 2).

En 3 casos la afectación era difusa mientras que en los otros 5 se veían nodos de células tumorales entre elementos hematopoyéticos normales; solamente un enfermo, con células tumorales en la médula, presentaba en sangre periférica y en el momento del estudio anemia, leucopenia, trombopenia y leucoeritroblastosis.

El examen radiográfico evidenció lesiones metastásicas en 9 enfermos (19,5 %); 5 (33,3 %) tenían un carcinoma indiferenciado de células pequeñas, y 4 (28,5 %) un carcinoma sin determinar histológicamente; la tabla I muestra la correlación entre el estudio radiológico y el examen de la médula ósea; 6 enfermos, con hallazgos metastásicos en médula ósea, tenían una serie radiológica normal; 2 de los enfermos con lesiones radiológicas tenían invasión tumoral de la médula ósea en 7, con evidencia radiológica de metastásis, la médula ósea fue normal.

El estudio con <sup>99</sup>mTc fue positivo en 15 pacientes (32,6 %); la distribución según tipo histológico fue la siguiente: indiferenciado de células pequeñas, 40 %; indeterminado, 50 % epidermoide, 14,2 %. Como se muestra en la tabla III, 4 de los pacientes con alteraciones gammagráficas tenían también invasión tumoral medular; con afectación tumoral de la médula ósea tenían gammagrafías negativas en 11, con evidencia gammagráfica de metastásis, el examen de la médula ósea fue normal.

La comparación entre los hallazgos radiológicos y gammagráficos mostraron coincidencia de resultados positivos de las dos exploraciones en 5 enfermos; en 10 casos en que la gammagrafía detectaba metastásis, la radiología fue normal y en 4 pacientes en los que no había alteraciones gammagráficas la radiología mostraba lesiones metastásicas (tabla IV).

La tabla V muestra la relación del porcentaje de positividad y de falsos negativos, comparando los tres métodos en un análisis de todos los tipos histológicos. El análisis de estas correlaciones en el carcinoma indiferenciado de células pequeñas se muestra en la tabla VI; en los dos casos, el mayor número de resultados positivos y menor número de falsos negativos se obtiene por la gammagrafía.

Ninguno de los enfermos con metastásis óseas demostradas por alguno de los tres métodos presentaba hipercalemia; en 3 enfermos, que también tenían metastásis hepática, había elevación de la fosfatasa alcalina.

**TABLA I**

**Correlación entre biopsia-aspirado y tipo celular**

TIPO CELULAR	N.º	BIOPSIA+ ASPIRADO+	BIOPSIA+ ASPIRADO-	BIOPSIA- ASPIRADO+	HALLAZGOS POSITIVOS	%
Indiferenciado células pequeñas	15	4	2	0	6	40
Epidermoide	14	0	0	1	1	7,1
Indeterminado	14	0	0	1	1	7,1
Adenocarcinoma	3	0	0	0	0	
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>17,3</b>

**TABLA II**

**Correlación entre biopsia-aspirado y radiología**

TIPO CELULAR	N.º	BIOPSIA-ASP. + RADIOLOGIA +	BIOPSIA-ASP. + RADIOLOGIA -	BIOPSIA-ASP. - RADIOLOGIA +
Indiferenciado células pequeñas	15	2	4	3
Epidermoide	14	0	1	0
Indeterminado	14	0	1	4
Adenocarcinoma	3	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

**TABLA III**

**Correlación entre biopsia-aspirado y gammagrafía ósea**

TIPO CELULAR	N.º	BIOPSIA-ASP. + GAMMAGRAFIA +	BIOPSIA-ASP. + GAMMAGRAFIA -	BIOPSIA-ASP. - GAMMAGRAFIA +
Indiferenciado células pequeñas	15	4	1	2
Epidermoide	14	0	1	2
Indeterminado	14	0	2	7
Adenocarcinoma	3	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>11</b>

**TABLA IV**

**Correlación entre gammagrafía ósea y serie radiológica**

TIPO CELULAR	N.º	GAMM. - RX. -	GAMM. + RX. +	GAMM. + RX. -	GAMM. - RX. +
Indiferenciado células pequeñas	15	7	3	3	2
Epidermoide	14	12	0	2	0
Indeterminado	14	5	2	5	2
Adenocarcinoma	3	3			
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>27</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>4</b>

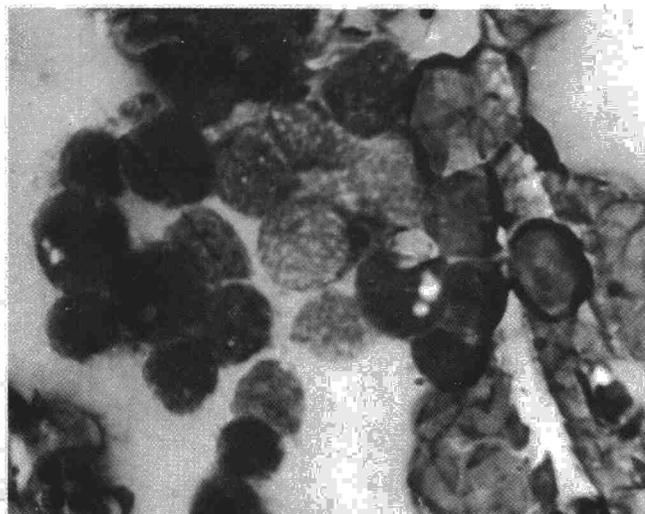


Fig. 1. Aspirado medular en un enfermo con carcinoma indiferenciado de células pequeñas. Las células indiferenciadas miden 15-20 micras de diámetro, tienen núcleos densos hiper cromáticos, 1-2 nucleolos y escaso citoplasma.

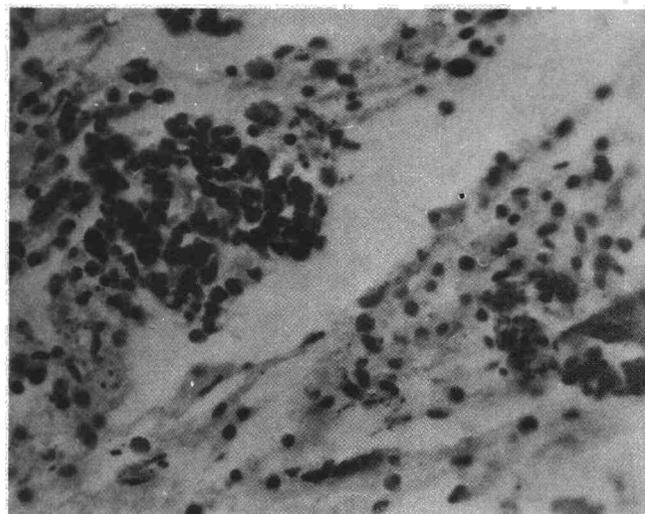


Fig. 2. Biopsia de cresta iliaca en un paciente con carcinoma indiferenciado de células pequeñas. El tejido hematopoyético normal está reemplazado por un nido de células neoplásicas.

## Discusión

Además de la reseccabilidad local del propio tumor, otro de los factores que condiciona el tratamiento del cáncer de pulmón es su tendencia a metastatizar. La importancia de este último factor se evidencia en un estudio<sup>8</sup> de 202 enfermos que fallecen en el plazo de un mes después de una resección considerada «curativa»; en el 33 % de carcinomas epidermoides persistía el tumor, de éstos, el 50 % en la proximidad del sitio de resección y el otro 50 % a niveles distantes; en el 70 % de carcinoma indiferenciado de células pequeñas persistía la enfermedad y casi todos tenían metástasis; en el grupo de adenocarcinomas fueron halladas metástasis en el 40 %. Estos hechos constituyen la base de una valoración del enfermo con carcinoma broncopulmonar antes de la elección terapéutica; dentro de esta valoración es importante incluir el sistema óseo, que es uno de los lugares predilectos del carcinoma broncopulmonar para metastatizar.

La afectación ósea de nuestros 46 enfermos varió según el método de diagnóstico empleado: 17,3 % por radiología; 19,5 % por biopsia-aspirado de médula ósea, y 32,6 % por gammagrafía; pese a que en nuestro grupo se incluyen 14 enfermos cuyo tipo histológico no pudo determinarse y que podrían falsear la distribución porcentual según tipo celular, es evidente la gran tendencia del carcinoma indiferenciado de células pequeñas a dar metástasis en el sistema óseo, hecho ya señalado por otros autores y que explicaría el que

este tipo de tumor presente un estadio tan avanzado cuando es diagnosticado por primera vez a pesar de la duración relativamente corta de los síntomas.

Los resultados obtenidos por nosotros en la biopsia y la aspiración medular son similares a pesar de la reconocida superioridad de la primera, debido a que las lesiones profundas y escleróticas no pueden ser aspiradas y a la mejor conservación de la arquitectura medular, lo que facilita el reconocimiento de células neoplásicas; de todos modos, es posible que, a veces, las células neoplásicas pasen inadvertidas en la tinción con hematoxilina-eosina y, sin embargo, se observen en la tinción de Giemsa de la extensión medular.

En nuestra serie, el estudio radiológico óseo es más sensible que la biopsia-aspiración medular (19,3 % y 17,3 %, respectivamente); sin embargo, si limitamos la comparación entre los dos métodos al carcinoma indiferenciado de células pequeñas obtenemos 40 % de positividades para la biopsia-aspiración y 33,3 % para la radiología, lo que corrobora la importancia del examen de la médula ósea en este tipo de tumor.

Nuestros hallazgos también confirman la buena correlación existente entre la gammagrafía y la biopsia-aspiración en el carcinoma indiferenciado de células pequeñas (40 % de positividades en cada uno de los métodos), correlación que desaparece si consideramos conjuntamente todos los tipos histológicos (17,3 % para la biopsia-aspiración, 32,6 % para la gammagrafía).

Son varios los trabajos<sup>9,10</sup> que señalan la alta incidencia de falsos positivos en el estudio con <sup>99m</sup>Tc, que se explican por un incremento del flujo sanguíneo en la vecindad de lesiones benignas y, en menor grado, por la formación de hueso nuevo en el que se incorporan, por un proceso físico-químico, las moléculas de difosfonato; es el conocimiento de esta inespecificidad y la interpretación cuidadosa de los resultados lo que quizá explica la buena correlación que hallamos entre el estudio con radioisótopos y la biopsia-aspiración de médula ósea.

Los resultados obtenidos por la gammagrafía (32,6 %) son superiores a

TABLA V

Porcentaje de metástasis óseas detectadas por biopsia-aspiración, radiología y gammagrafía en 46 enfermos con carcinoma broncopulmonar

METODO	% POSITIVOS	% FALSOS NEGATIV.
Biopsia-aspiración	17,3	41,3
Serie radiológica	19,5	34,7
Gammagrafía	32,6	17,3

TABLA VI

Porcentaje de metástasis óseas detectadas por radiología, biopsia-aspiración y gammagrafía en 15 enfermos con carcinoma indiferenciado de células pequeñas

METODO	% POSITIVOS	% FALSOS NEGATIV.
Biopsia-aspiración	40	33,3
Serie radiológica	33	46,6
Gammagrafía	40	20



los obtenidos por estudio radiológico (19,5 %), superioridad que se mantiene si consideramos aisladamente el carcinoma indiferenciado de células pequeñas; el estudio comparativo de los dos métodos revela un 21,7 % de falsos negativos para la radiografía y un 8,6 % para la gammagrafía; este porcentaje es más elevado que el encontrado por otros autores<sup>9</sup> y quizá sea debido a la falta de un análisis por regiones anatómicas del esqueleto, como hacen Pistemna y cols.<sup>9</sup>, que hallan 9,1 % y 0,4 % de falsos negativos para la radiografía y gammagrafía, respectivamente.

La correlación entre los diversos métodos del porcentaje de positividad y el porcentaje de falsos negativos en todos los tipos histológicos nos muestra que la gammagrafía es el método con el que se detecta mayor número de positividad y menor número de falsos negativos; el análisis de estas correlaciones en el carcinoma indiferenciado de células pequeñas evidencia igual porcentaje de hallazgos positivos entre la biopsia-aspiración y la gammagrafía, aunque el número de falsos negativos es mayor en la primera.

Ninguno de los estudios analíticos realizados, hematocrito, morfología de células sanguíneas, fosfatasa alcalina ni calcemia guardan relación significativa con la presencia de metástasis óseas, hecho observado también por otros autores.

En resumen, de nuestros hallazgos concluimos que en la evaluación preterapéutica del paciente con carcinoma broncopulmonar, el mejor método para valorar las metástasis óseas es el estudio gammagráfico con <sup>99</sup>mTc.

Cuando se trate de un carcinoma indiferenciado de células pequeñas comprobado o sospechado por las características radiológicas, se realizará además biopsia-aspiración medular; el estudio radiológico estará justificado cuando exista sospecha clínica y la gammagrafía sea normal. Ninguno de los parámetros analíticos habituales, calcio, fosfatasa alcalina y leucoeritroblastosis guardan relación significativa con la presencia de metástasis óseas o medulares en el carcinoma broncopulmonar.

### Resumen

Se realizó biopsia-aspiración de médula ósea, gammagrafía con <sup>99</sup>mTc y serie radiológica ósea en 46 enfermos con carcinoma broncopulmonar primitivo; se establecieron correlaciones entre los tres métodos.

De los resultados obtenidos se deduce que el método más sensible para detectar invasión ósea en el carcinoma broncopulmonar es la gammagrafía, con la que hallamos 32,6 % de metástasis frente a 19,5 % y 17,3 % evidenciadas por la radiología y biopsia-aspiración de médula, respectivamente; por otra parte, el porcentaje de falsos negativos es menor en la gammagrafía (17,3 %) que en la radiología (34,7 %) y biopsia-aspiración (41,3 %).

También se demuestra la gran utilidad de la biopsia-aspiración de la médula ósea para establecer la presencia de afectación ósea en el carcinoma indiferenciado de células pequeñas y que en nuestra serie alcanza un 40 %.

### Summary

STUDY OF THE OSSEOUS MEDULLA BY MEANS OF BIOPSY-ASPIRATION OF THE ILIAC CREST IN 46 PATIENTS SUFFERING FROM PRIMITIVE BRONCHOPULMONARY CARCINOMA. CORRELATION WITH THE OSSEOUS RADIOLOGICAL STUDY AND WITH THE RADIOISOTOPIC STUDY USING <sup>99</sup>mTc.

The authors carried out biopsy-aspiration of osseous medulla by gammagraphy with <sup>99</sup>mTc, and an osseous radiological series in 46 patients suffering from primitive bronchopulmonary carcinoma, and also established the correlation between the three methods.

From the results obtained, the authors deduce that the most sensitive method for detecting osseous invasion in bronchopulmonary carcinoma is gammagraphy, with which 32.6 % metastasis was found as compared to 19.5 % and 17.3 % shown by radiology and biopsy-aspiration of medulla, respectively. On the other hand, the percentage of false negatives is lower in gammagraphy (17.3 %) than in radiology (34.7 %) and biopsy-aspiration (41.3 %).

The authors also demonstrate the great utility of biopsy-aspiration of the osseous medulla for establishing the presence of osseous affection in undifferentiated carcinoma of small cells, that reached 40 % in the author series.

### Agradecimiento

Agradecemos a los doctores Castelló y Alvar su valiosa colaboración en la realización de este trabajo.

### BIBLIOGRAFIA

- HANSEN, H., y MUGGIA, F.: Early detection of bone marrow invasion in Oat cell carcinoma of the lung. *New Engl. J. Med.*, 284: 962, 1971.
- WATSON, W. L.: Lung cancer, pág. 507. St. Louis, 1968.
- HANSEN, H.; MUGGIA, F., y SELAWWRY, O.: Bone marrow examination in 100 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Lancet*, 2: 443, 1971.
- ROECKEL, I.: Diagnosis of metastatic carcinoma by bone marrow biopsy versus bone marrow aspiration. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 4: 193, 1974.
- ELLMAN, L.: Biopsia de médula ósea en linfomas, carcinomas y enfermedades granulomatosas. *Am. J. Med.* (ed. esp.), 3: 25, 1976.
- LOEFFLER, K.; DISIMONE, R., y HOWLAND, W.: Limitations of bone scanning in clinical oncology. *JAMA*, 234: 1228, 1975.
- JAMISHIDI, K., y SWAIM, W.: Bone marrow biopsy with unaltered architecture: new biopsy device. *J. Lab. Clin. Med.*, 77: 3: 1971.
- MITTAN, C., y BRUDERMAN, I.: Lung cancer: To operate or not? *Am. Rev. Res. Dis.* 116: 477, 1977.
- PISTEMNA, D.; DOUGALL, M.C., KRISS, J.: Screening for bone metastasis. *JAM* 231: 46, 1971.
- O'MARA, R. E.: Bone scanning in osseous metastatic disease. *JAMA*, 229: 1915, 1974.