

## Mieloptisis Viejos aspectos, nuevos conceptos

## Myelophthisis Old aspects, new concepts

MAURICIO LUJÁN • MEDELLÍN, ANDRÉS FELIPE CARDONA • BARCELONA • BOGOTÁ, D.C., ANDRÉS YEPES • MEDELLÍN, ESTHER CARRASCO • BARCELONA Y BOGOTÁ, D.C., LUDOVIC REVÉIZ, RICARDO BRUGÉS, JORGE MIGUEL OTERO • BOGOTÁ, D.C.

### Resumen

**Introducción:** la mieloptisis es la infiltración de la médula ósea por células no hematopoyéticas.

**Objetivo:** realizar un análisis detallado de 89 sujetos con mieloptisis tratados entre 1991 y 2006.

**Material y métodos:** se revisaron las historias clínicas de 138 pacientes en quienes se encontró leucoeritroblastosis. De éstos, se seleccionaron 89 sujetos mayores de 16 años, con diagnóstico de alguna neoplasia sólida y mieloptisis.

**Resultados:** la edad promedio fue  $47,5 \pm 17,2$  años, la distribución por sexo fue homogénea y el 62% tuvo un  $IK \geq 60\%$ . Veintisiete pacientes (30%) tenían cáncer de mama, patología seguida por los tumores de primario desconocido (27%), el rhabdomyosarcoma (10%), adenocarcinoma de próstata (10%), el carcinoma gástrico (7%) y otras neoplasias sólidas (22%). En el momento en que se documentó la mieloptisis, 72% y 50% tenían metástasis óseas y viscerales, respectivamente; 81 pacientes presentaron anemia (Hb  $9,8 \pm 1,2$  gr/dl), la mediana del recuento plaquetario fue 174.000 y el promedio de leucocitos  $24.283 \pm 5.447$ . Cuarenta y tres pacientes recibieron quimioterapia después del diagnóstico de infiltración medular, tras lo que se evidenció normalidad en el recuento leucocitario en 40% de los casos. Se presentaron nueve episodios de neutropenia febril, la mediana de supervivencia global (SG) a partir del diagnóstico de la neoplasia fue 13,8 meses, y después de la mieloptisis, 2,2 meses. Los factores relacionados con una menor supervivencia fueron: la presencia de Hb  $\leq 8,5$  gr/dl (HR: 0,54, IC95% 0,32-0,95;  $p = 0,04$ ), >3 sitios de metástasis (HR: 0,67, IC95% 0,45-0,92;  $p = 0,03$ ), enfermedad visceral (HR: 0,72, IC95% 0,66-0,89;  $p = 0,04$ ) y la neutropenia febril por quimioterapia (HR: 0,52, IC95% 0,37-0,60;  $p = 0,02$ ).

**Conclusiones:** la mieloptisis es una condición grave que modifica la SG de los pacientes con tumores sólidos. El tratamiento de este subgrupo debe seleccionarse teniendo en cuenta su toxicidad hematológica (*Acta Med Colomb 2009; 34: 169-175*).

**Palabras clave:** *mieloptisis, leucoeritroblastosis, infiltración medular, tumores sólidos.*

### Abstract

**Background:** myelophthisis is a form of bone marrow failure due to replacement of hematopoietic tissue by abnormal tissue, most commonly metastatic carcinomas.

**Materials and methods:** this retrospective study included 89 patients (pts) with solid tumors and myelophthisis that had been treated from 1991 to 2006 in a single reference center in Bogotá. We made a detailed analysis of pts characteristics and outcomes.

**Results:** mean age was  $47.5 \pm 17.2$  years, there was homogeneous gender distribution (F46/M43) and 62% patients had a  $PS \geq 60\%$ . Twenty-seven patients (30%) had breast cancer, pathology followed by primary unknown tumours (21%), rhabdomyosarcoma (10%), prostate adenocarcinoma (10%), gastric carcinoma (7%) and others (22%). At the time when myelophthisis was documented 72% and 50% of patients had osseous and visceral metastasis respectively; 81 patients presented anaemia (Hb  $9.8 \pm 1.2$  gr/dl), mean platelet count was 174,000 and mean leukocyte count was  $24,283 \pm 5,447$ . Forty-three patients received chemotherapy following the diagnosis of medullar infiltration, and normal leukocyte count was being seen in 40% of them after such treatment. Nine episodes of febrile neutropenia were found; median overall survival (OS) following the diagnosis of neoplasia and myelophthisis were 13.8 months and 2.2 months respectively. The factors related to lower survival rate were the presence of

Este estudio se realizó gracias al apoyo del Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Molecular del Cáncer (ONCOLGroup), fue presentado localmente en plataforma durante el XVII Congreso Colombiano de Cancerología (Cáncer 2008). También fue enviado y presentado parcialmente en el Congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO 2009).

Dr. Mauricio Luján: Grupo Oncología Clínica, Clínica las Américas, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia; Dr. Andrés Felipe Cardona: Grupo Oncología, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia; investigador asociado ONCOLGroup. Grupo Colombiano de la Colaboración Cochrane. En nombre del Grupo de Oncología Clínica del Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia; Dr. Andrés Yepes: Grupo Oncología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia; Dra. Esther Carrasco: Grupo Oncología, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España; Dr. Ludovic Revéiz: Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia; investigador asociado ONCOLGroup. Grupo Colombiano de la Colaboración Cochrane. Instituto de Investigación y Evaluación de Nuevas Tecnologías, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia; Dr. Ricardo Brugés: Grupo Oncología Clínica, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia; Dr. Jorge Miguel Otero: Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia; investigador asociado ONCOLGroup. Grupo Oncología Clínica, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

**Correspondencia.** Dr. Andrés Felipe Cardona, Grupo Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España. Dirección: Vía Canyet, s/n 08917, Badalona, Barcelona, España. Teléfono: (+34) 608703798. E-mail: a\_cardonaz@yahoo.com.

Recibido: 30/VI/09 Aceptado: 08/IX/09

Hb  $\leq$  8.5 gr/dl (HR: 0,54, CI95% 0,32-0,95; p = 0.04), >3 metastasis sites (HR: 0,67, CI95% 0,45-0,92; p = 0.03), visceral disease (HR: 0,72, CI95% 0,66-0,89; p = 0.04) and febrile neutropenia caused by chemotherapy (HR: 0,52, CI95% 0,37-0,60; p = 0.02).

**Conclusions:** myeloptisis is a serious condition modifying the OS of patients having solid tumours. Treatment for this subgroup should be selected bearing in mind its potential haematological toxicity (Acta Med Colomb 2009; 34: 169-175).

**Key words:** myeloptisis, leucoeritroblastosis, bone marrow infiltration, solid tumours.

## Introducción

Las enfermedades neoplásicas malignas han presentado un aumento constante en su incidencia y mortalidad en América Latina (1-3). El número creciente de alternativas terapéuticas para el control del cáncer ha permitido el mejoramiento de las tasas de supervivencia global, ocasionando que las enfermedades tumorales tengan un mayor riesgo de comprometer diversos órganos vitales incluyendo la médula ósea (MO) (4, 5).

La mieloptisis se define como la infiltración de la MO por células no hematopoyéticas, lo que resulta en diferentes grados de anemia, trombocitopenia y neutropenia (4). Desde 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 (5-8). 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 (5).

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 (3, 9, 10). No obstante, en pacientes con cáncer de próstata la mediana de la supervivencia después del diagnóstico de leucoeritroblastosis parece ser mayor, oscilando entre los siete y nueve meses (8); para el resto de las neoplasias que se asocian con esta condición, se desconoce su influencia sobre la evolución y la respuesta a diversos tratamientos (9).

Históricamente, el manejo de los pacientes con mieloptisis se ha realizado con quimioterapia encontrando resultados desalentadores; sin embargo, no hay evidencia clara sobre la evolución clínica y de los parámetros hematológicos en estos pacientes. Una serie publicada hace más de veinticinco años, demostró en un grupo de mujeres con cáncer de mama y mieloptisis tratadas con terapia hormonal, una mejoría significativa en la supervivencia global (SG) y de la anemia a favor de quienes respondieron a la intervención (10). Este estudio muestra un análisis detallado de 89 sujetos con mieloptisis tratados entre enero de 1991 y agosto de 2006, en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. (INC), Bogotá D.C., Colombia.

## Pacientes, material y métodos

Se revisaron las historias clínicas de 138 pacientes del INC, ingresados entre enero de 1991 y agosto de 2006, en quienes se encontró durante el seguimiento la presencia de leucoeritroblastosis, definida como el hallazgo de células

inmaduras de la línea roja y blanca en sangre periférica (1 eritroblasto por cada 100 leucocitos por campo de alto poder más mieleemia, especificada como el hallazgo de al menos el 2% de mielocitos y metamielocitos en el recuento de más de dos hemogramas seriados). Se seleccionaron 89 sujetos mayores de 16 años, con neoplasias sólidas (excluyendo los linfomas), en los que se confirmó histopatológicamente el diagnóstico de mieloptisis. Estos fueron identificados a través del Registro Institucional de Cáncer, de la base de datos del Grupo de Hematología y Trasplante de Medula Ósea, y del registro del Grupo de Hematología Especial.

Se recolectó información sobre la edad, el sexo, el diagnóstico oncológico, el estadio de la enfermedad, el estado funcional, diversos valores del hemograma (hemoglobina, hematocrito, recuento plaquetario y leucocitario) al momento del diagnóstico de la infiltración medular y los principales datos del extendido de sangre periférica y de la biopsia de médula ósea. Además, información sobre la presencia de metástasis óseas, el número y la fecha de diagnóstico de éstas, determinado por gammagrafía, otros sitios de metástasis al momento del diagnóstico de mieloptisis, los valores de lactato deshidrogenasa (LDH) y de fosfatasa alcalina (FA). Así como variables relacionadas con el desenlace, haciendo especial énfasis en la respuesta a la administración de quimioterapia sola o en combinación. La respuesta medular se evaluó teniendo en cuenta las variaciones en el hemograma después de la administración de al menos dos ciclos de tratamiento. Además se tuvieron en cuenta los episodios de neutropenia febril, el requerimiento transfusional (glóbulos rojos empaquetados y plaquetas), los eventos de sangrado mayor (gastrointestinal o en el sistema nervioso central), la fecha y causa de muerte o del último control. En todos los casos se intentó obtener información adicional sobre el estado final de los pacientes a través de comunicación directa con la familia.

Las biopsias de médula ósea fueron realizadas por el personal del Grupo de Hematología del INC, y analizadas por varios hematopatólogos adscritos al mismo. El fragmento óseo para el estudio histológico se tomó de la cresta ilíaca al nivel de la espina posterosuperior, utilizando habitualmente una aguja de Jamshidi (11) o las modificadas de Westerman-Jensen y de Vim-Silverman (12). Para la realización del procedimiento, los pacientes fueron colocados en decúbito lateral, y previa limpieza y desinfección de la zona, se procedió a infiltrar la piel, los tejidos subcutáneos y el periostio con una solución de lidocaína. En todos los

casos se obtuvo aspirado y cilindros para el estudio. Como fijador se utilizó Bouin con ácido acético al 3%-4% que en algunos casos permitió la realización posterior de estudios complementarios de inmunohistoquímica; después de la fijación se empleó un preparado de formol y ácido fórmico (*Decalcifier II*® de la marca *Surgipath*®) para la descalcificación. Se utilizaron técnicas de H&E (hematoxilina y eosina), PAS y Giemsa.

El análisis de resultados se efectuó con el paquete estadístico SPSS® 11.0. Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. El cruce de variables se realizó con tablas de contingencia sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico Ji al cuadrado ( $X^2$ ) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue  $p < 0,05$ . Las estimaciones de supervivencia se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (Método de Kaplan-Meier), y las funciones de supervivencia se compararon mediante la prueba log rank. Con el fin de valorar los factores que influyeron sobre la supervivencia después del diagnóstico de mieloptisis se realizó un análisis multivariado utilizando el modelo de Cox y la prueba de Wald para corroborar la significancia de los parámetros incluidos. Se verificó gráficamente el supuesto de riesgos proporcionales, y los demás se evaluaron mediante el análisis de residuales.

## Resultados

### Características generales de la población

Un total de 89 sujetos con edades entre 16 y 84 años (media 47,5, SD  $\pm$  17,2) fueron incluidos en el estudio. La distribución por sexo fue homogénea (43 hombres y 46 mujeres), y 62% (n = 65) tenía un estado funcional medido por el índice de Karnofsky mayor o igual a 60%. El 30% (n = 27) tenía cáncer de mama; de estos casos, 85% fueron diagnosticados en estado IV, y el resto tenía enfermedad localmente avanzada en progresión. La segunda neoplasia en frecuencia fue el tumor de primario desconocido, seguido por el rhabdomyosarcoma, el adenocarcinoma de próstata y el carcinoma gástrico. La Tabla 1 muestra la distribución de los pacientes con mieloptisis según su diagnóstico patológico de base.

En el momento en que se documentó la infiltración medular, 72% (n = 65) y 50% (n = 44) de los pacientes tenían metástasis óseas y viscerales (19 sujetos tenían dos o más sitios de metástasis excluyendo la médula ósea), respectivamente. Además de la médula ósea, los principales sitios comprometidos fueron el pulmón (n = 15, 34%), el hígado (n = 12, 27%), la pleura (n = 8, 18%), el sistema nervioso central (n = 6, 13%) y el mediastino (n = 4, 9%).

Ochenta y un pacientes presentaron anemia, con una hemoglobina promedio de 9,8 gr/dl (SD  $\pm$  1,2) y una media del hematocrito de 28,6% (SD  $\pm$  7). La mediana del recuento plaquetario fue de 174.000 (rango, 7.000 a 384.000) y

el promedio del número de leucocitos de 24.283 (SD  $\pm$  5.447). En el grupo de pacientes tratados con quimioterapia, el promedio del recuento leucocitario antes de cualquier intervención fue de 17.961 (SD  $\pm$  3.120), y después de al menos dos ciclos del mismo, fue de 4.827 (SD  $\pm$  1.945), diferencia que resultó ser estadísticamente significativa (P = 0.0001). No hubo cambios relevantes entre las medias pre y postratamiento para la hemoglobina, el hematocrito y para el recuento plaquetario.

El diagnóstico de mieloptisis permitió determinar la presencia de una neoplasia no conocida en cuatro sujetos, en promedio, 17,3 días antes de encontrar el primario. En el resto de los pacientes, la mediana de tiempo entre el diagnóstico oncológico y el de mieloptisis fue de 2,46 meses (rango, 0,2 a 19,2 meses). En 82 sujetos (92%) se encontraron datos sobre el extendido de sangre periférica, y sus principales hallazgos fueron: eritroblastosis (n = 63, 76%) y neutrofilia (n = 52, 63%). El promedio de formas inmaduras de la línea roja encontrados en el extendido fue del 5,8% (SD  $\pm$  1,24) y el de mielocitos y metamielocitos de 3,5% (SD  $\pm$  1,14). Sesenta sujetos tenían una FA anormal al momento del diagnóstico de mieloptisis, con un valor promedio de 522 mg/dl (SD  $\pm$  128); de igual forma, 71 presentaron elevación de la LDH (media 882 UI/ml, SD  $\pm$  224).

### Tratamiento y toxicidad

Cuarenta y tres pacientes recibieron quimioterapia después del diagnóstico de infiltración medular. Casi la totalidad de las mujeres con cáncer de mama fueron tratadas (n = 23), especialmente con los esquemas CMF (ciclofosfamida,

Tabla 1. Diagnóstico oncológico de los pacientes con mieloptisis.

Diagnóstico oncológico	Frecuencia (%)
Cáncer de mama	27 (30,3)
Primario desconocido	19 (21,3)
Rabdomiosarcoma	9 (10,1)
Cáncer de próstata	9 (10,1)
Cáncer gástrico	7 (7,9)
Cáncer de pulmón de células pequeñas	3 (3,4)
Cáncer del cuello uterino	3 (3,3)
Sarcomas de tejidos blandos	2 (2,2)
Cáncer de vejiga	2 (2,2)
Cáncer de células renales	1 (1,1)
Cáncer papilar de tiroides	1 (1,1)
Cáncer de pulmón de célula no pequeña	1 (1,1)
Sarcoma de Swing	1 (1,1)
Teratoma inmaduro	1 (1,1)
Tumor neuroectodérmico primitivo	1 (1,1)
Tumor germinal	1 (1,1)
Tumor neuroendocrino	1 (1,1)
<b>Total</b>	<b>89 (100)</b>

methotrexate y 5-α-fluoruracilo; n = 12), AC (doxorubicina y ciclofosfamida; n = 8), y paclitaxel semanal (n = 3). De los pacientes con cáncer de próstata sólo uno recibió quimioterapia con docetaxel mensual (75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días), el resto fueron manejados con terapia hormonal.

**Entre quienes recibieron tratamiento sistémico, 40% (n = 17) presentó normalización del recuento leucocitario** después de recibir al menos dos ciclos. En el subgrupo de pacientes con cáncer de mama se encontró que 80% tuvo un incremento promedio de 1,38 g/dl en el valor de la hemoglobina, del 2,6% en el hematocrito, y una reducción del 30% en el recuento leucocitario basal. Los hallazgos fueron similares para los pacientes con rhabdomyosarcoma, pero no para los otros diagnósticos.

Se presentaron nueve episodios de neutropenia febril en el grupo de cáncer de mama (7 con AC y 2 con CMF), mientras que en los otros subgrupos se documentaron 32 episodios, 12 ocurrieron en sujetos con rhabdomyosarcoma, nueve en pacientes con tumores de primario no conocido, cuatro en los que tenían cáncer de pulmón y siete en el resto. El promedio de unidades de glóbulos rojos empaquetados transfundidas por paciente después del diagnóstico de mieloptisis fue de 3 (SD ± 2), y el de plaquetas de 14 (SD ± 7,3). De las 252 unidades de glóbulos rojos transfundidas, el 54% se administró durante el período de neutropenia febril.

**Factores relacionados con el pronóstico y con la supervivencia global**

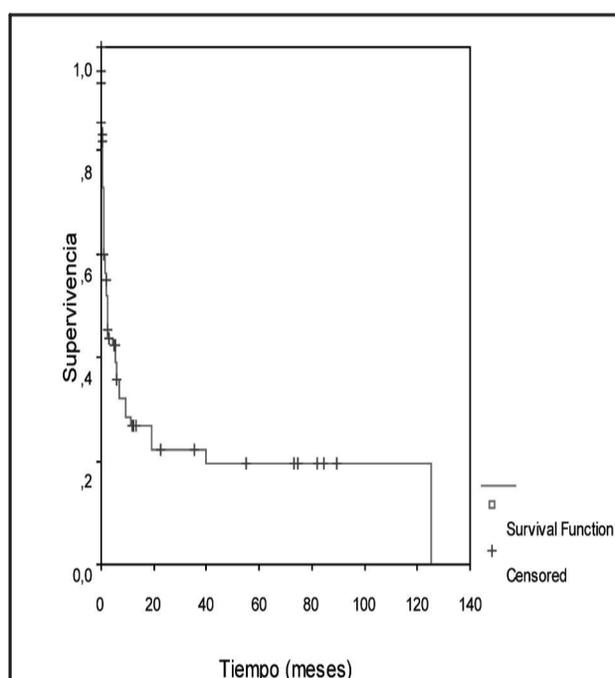
A pesar de las limitaciones para obtener información sobre la causa de muerte, se documentó que 10% (n = 9) de los sujetos presentó sangrado en el sistema nervioso central, que en todos los casos fue mortal. De manera similar, 13,5% (n = 12) presentó sangrado gastrointestinal, que ocasionó choque hipovolémico en seis de los pacientes y llevó a la muerte a cinco de ellos. De los 89 casos, 35% murió por progresión de la enfermedad, y en el grupo de sujetos que recibieron quimioterapia, 38,5% murió por infecciones durante el periodo de neutropenia febril.

La mediana de supervivencia global a partir del diagnóstico de la neoplasia fue de 13,8 meses (rango, 9,4 a 18,2 meses), y la de supervivencia a partir del hallazgo de infiltración medular fue de 2,2 meses (rango, 1,2 a 3,3 meses) (Figura 1). En la Tabla 2 se presentan las medianas de supervivencia para los tres subgrupos principales. No hubo diferencias entre los grupos, respecto de la supervivencia a partir del diagnóstico de la mieloptisis (Figura 2), sin embargo, se encontró una tendencia a favor del cáncer de próstata (Log rank test P = 0,058).

En los pacientes con FA mayor de 800 mg/dl y en aquellos con LDH mayor a 1.000 UI/ml se encontró que la supervivencia después del diagnóstico de mieloptisis fue un 30% menor respecto del grupo de sujetos con niveles inferiores (p = 0,043). Doce pacientes (13%) estaban vivos al momento de la recolección de la información (julio de 2006); cinco con diagnóstico de cáncer de mama, tres con

**Tabla 2.** Medianas de supervivencia según el diagnóstico oncológico en los pacientes con mieloptisis.

Diagnóstico	Población/ Muertes	Supervivencia a partir del diagnóstico de mieloptisis (meses)
Cáncer de mama	27/22	5,5 (1,6 - 94)
Primario desconocido	19/12	2,2 (0,6 - 4,3)
Cáncer de próstata	9/5	11,2 (0,1 - 30,0)
Rabdomiosarcoma	9/3	5,8 (0,4 - 89)



**Figura 1.** Supervivencia global a partir del diagnóstico de mieloptisis.

**Tabla 3.** Factores relacionados con un pronóstico adverso en los pacientes con mieloptisis.

Variable	HR	IC95%		P
		Inf.	Sup.	
Diagnóstico patológico	0,96	0,85	1,07	0,63
Estado funcional < 60%	0,87	0,51	1,50	0,33
Nivel de Hb < 8,5	1,52	1,32	2,39	0,04
Recuento plaquetario < 100.000	0,64	0,37	1,38	0,12
Recuento leucocitario < 12.000	0,81	0,67	1,93	0,5
Compromiso visceral	1,46	1,19	2,87	0,04
Uso quimioterapia	0,86	0,78	1,73	0,56
LDH anormal	1,28	0,62	2,39	0,10
>3 sitios de metástasis	1,57	1,45	2,92	0,03
Neutropenia febril	1,42	1,30	2,60	0,02

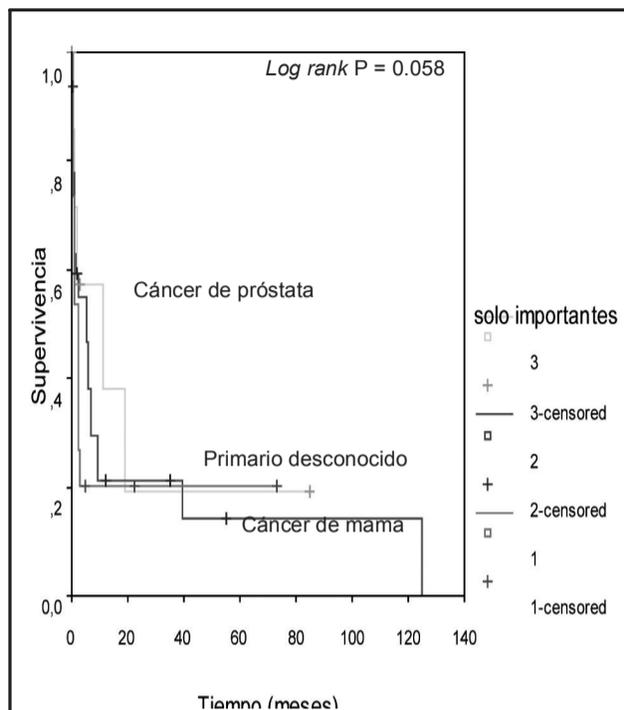


Figura 2. Supervivencia a partir del diagnóstico de mieloptisis según subgrupos.

cáncer de próstata, dos con rhabdomyosarcoma, uno con un tumor germinal y uno con un sarcoma de Ewing. Al realizar el análisis multivariado mediante el modelo de Cox, los factores relacionados con una menor supervivencia fueron la presencia de una hemoglobina menor de 8,5 gr/dl, más de tres sitios de metástasis incluyendo la médula ósea, enfermedad visceral y la presentación de neutropenia febril después del inicio de la quimioterapia (Tabla 3).

### Discusión

La mieloptisis constituye la destrucción del microambiente medular que condiciona la hematopoyesis normal, debido a la ocupación del espacio trabecular por células tumorales de diversas estirpes; con frecuencia, esta condición se relaciona con una reacción leucoeritroblástica caracterizada por la presencia de eritrocitos nucleados y con una desviación a la izquierda en los neutrófilos de la sangre periférica. Usualmente, la cifra total de neutrófilos está aumentada o disminuida y ocasionalmente puede ser normal. Comúnmente, los eritrocitos maduros que se observan en este trastorno presentan poiquilocitosis y anisocitosis, reacción que también se ha vinculado con la hemorragia intensa o con la eritroblastosis fetal (1-3).

La primera descripción de una aspirado medular “seco” fue realizada por Pianese en 1903, al puncionar la epífisis femoral de un paciente con mieloblastosis (13). Posteriormente, en 1908 Ghedini obtuvo varias muestras de MO por aspiración con un patrón anormal debido a la posible infiltración por células de algunas neoplasias sólidas (14). Existe controversia acerca de la prevalencia de esta entidad;

sin embargo, al menos un estudio poblacional determinó las principales causas de los aspirados medulares secos a partir de una serie de 1.358 casos; la prevalencia de los aspirados acelulares fue de 3%, y la patología que se asoció con mayor frecuencia a este hecho fue la mieloptisis (53%), seguida por las leucemias agudas y por la metaplasia mieloide agnógena (13). Otras memorias más tempranas describieron la presencia de mieloptisis hasta en 20% a 30% de los pacientes con cáncer de mama (8), relación concordante con la evidencia reciente de enfermedad medular micrometastásica en 30,6% de 4.703 mujeres con enfermedad temprana y localmente avanzada (15). Esta revisión sistemática de casos individuales también demostró que la invasión medular representa un factor pronóstico adverso debido a su asociación con una menor SG y con la supervivencia cáncer específica (razones de mortalidad del análisis univariado, 2,15 y 2,44, respectivamente;  $P < 0.001$  para ambos desenlaces), al igual que en la supervivencia libre de recaída local y a distancia. El efecto de las micrometástasis sobre los desenlaces primarios fue independiente del tipo de tratamiento adyuvante (terapia endocrina, quimioterapia o ambos), del tamaño tumoral ( $> 2$  cm) y del compromiso ganglionar axilar (15). Estos datos han sido reproducidos por múltiples estudios que incluyeron pacientes con cáncer gástrico (16), carcinoma de pulmón de célula no pequeña (17, 18), adenocarcinoma de próstata (19, 20), cáncer de ovario (21), carcinoma urotelial (22), y cáncer de páncreas (23).

En la actualidad se desconoce el evento desencadenante para la extensión tumoral medular en sujetos con siembras microscópicas; sin embargo, algunos estudios han descrito la importancia de la densidad microvascular en el entorno trabecular (24), de la sobreexpresión de varias metaloproteinasas (MMPs) de la matriz extratumoral (MMP-3, MMP-7 y MMP-13) (25), de la expresión del receptor para la quemoquina hospedera de la médula ósea (CXCR4, por su sigla en inglés *chemokine and bone marrow-homing receptor*) en el primario (26), de varias proteínas de adhesión como la L1 (27), ICAM-1, y algunas lamininas (28), además de diversos factores promotores del endotelio vascular como el factor relacionado con la hipoxia tipo 1 (HIF-1 $\alpha$ ) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por su sigla en inglés *vascular endothelial growth factor*) (29). Recientemente, varios miembros de la Asociación Italiana Contra la Leucemia (IAL) presentaron una breve serie de pacientes con mieloptisis que tenían elevación en el recuento de células CD34+ (media de 49.2 células/mL) en sangre periférica, en relación con el aumento de los niveles del factor estimulante de colonias monocito-macrófagos (GM-CSF), y del factor activador del plasminógeno similar a la uroquinasa (uPA), un importante mediador de la migración tumoral al hueso (30). La combinación de estas dos condiciones, podría predecir tempranamente la invasión del estroma medular en pacientes con enfermedad micrometastásica.

Los principales tumores sólidos relacionados con el desarrollo de mieloptisis son los carcinomas de mama, pulmón

(indistintamente el subtipo histológico), próstata, tiroides, riñón y varios sarcomas que comparten la característica de tener un patrón de células pequeñas redondas y azules (2, 5). Nuestra serie, corresponde al mayor estudio sobre el comportamiento de pacientes con mieloptisis publicado hasta la fecha, y confirma la distribución de las neoplasias con especial tropismo medular. Entre los pacientes con mieloptisis diagnosticados en el INC, la gran mayoría tenía cáncer de mama (30,3%), neoplasias de primario no conocido (21,3%), cáncer de próstata (10%) y rhabdomyosarcoma (10%); en menor proporción, se encontró relación con el cáncer gástrico, con los tumores germinales y con el cáncer de cérvix. Curiosamente, el cáncer de pulmón sólo fue responsable de 4,5% de los casos de mieloptisis, a pesar de ser una de las neoplasias tradicionalmente relacionadas con infiltración medular y la segunda causa de muerte por cáncer en Colombia (3). En contraposición, el informe de una serie de casos del Hospital Dos de Mayo del Perú, describió que la primera causa de mieloptisis fue el cáncer de próstata (41%), seguida por las neoplasias de pulmón, mama, estómago y por los tumores de primario desconocido (5% cada uno) (31).

Pocos estudios han evaluado las características clínicas de los sujetos con mieloptisis; en nuestra población, la infiltración medular se diagnosticó como epifenómeno relacionado a neoplasias avanzadas entre personas de edad media que se encontraban en la quinta y sexta décadas de la vida (la mediana de tiempo entre el diagnóstico oncológico y el de mieloptisis fue de 2,46 meses). De ellas, un 38% presentaba un deterioro funcional importante determinado por el índice de Karnofski, y 72% y 50% de los pacientes tenían metástasis óseas y viscerales, respectivamente. Además de la médula ósea, los principales sitios comprometidos fueron el pulmón, el hígado, la pleura, el sistema nervioso central y el mediastino. Estos hallazgos favorecen la consideración de que la mieloptisis corresponde con alguno de los estados terminales del proceso evolutivo de la enfermedad tumoral, en especial si consideramos que las manifestaciones clínicas del desgaste medular se encuentran cuando el reemplazo de esta cavidad hipotética supera los 2.500 gr. (el peso aproximado de la MO en un adulto normal es de 3.500 gr.), o en su defecto, cuando la enfermedad metastásica ósea demuestra predominio por los huesos planos (3, 13, 32).

Un estudio clásico desarrollado en los hospitales Memorial y James Ewing de Nueva York, Estados Unidos, documentó que 94% de los pacientes con mieloptisis presentaban metástasis óseas (4); no obstante, en nuestra serie esta manifestación se encontró en 72% de los casos. La presencia de metástasis óseas detectadas por gammagrafía o radiografía convencional se correlaciona con la extensión tumoral medular en 50% a 85% de los sujetos, mientras que entre los pacientes con estudios normales sólo se documenta infiltración medular en menos de 5% de los casos (33).

Los hallazgos de laboratorio en los pacientes con mieloptisis son muy variables, y los mecanismos por los

cuales se producen no están bien establecidos. La reacción leucoeritroblástica se observa con mayor frecuencia durante la infiltración por neoplasias no hematológicas (10); el seguimiento de una serie de pacientes con cáncer de próstata hormonorefractario metastásico demostró que el 28,6% presentaba anemia, trombocitopenia y leucoeritroblastosis, relacionadas a elevación de la LDH, del fibrinógeno y a coagulación intravascular diseminada (5). Por otra parte, Loayza y colaboradores encontraron como principales alteraciones de laboratorio en los pacientes con mieloptisis, la anemia (96,7%), trombocitopenia (32,8%), leucopenia (29,5%) y la pancitopenia (16,4%) (31). La presentación de estas variaciones entre nuestros pacientes fue similar en lo referente a la anemia (91%), mientras los principales hallazgos en el extendido de sangre periférica fueron: la eritroblastosis y la neutrofilia; en 67,4% y en 79,7% de los pacientes se encontró aumento de la FA y de la LDH, respectivamente.

Desconocemos el efecto de la mieloptisis sobre el pronóstico de los pacientes afectados, aunque desde hace más de tres décadas se presume que este hallazgo podría condicionar una importante reducción en el tiempo de vida, un deterioro en la calidad de la misma, sustentada principalmente por el requerimiento transfusional y por la presentación de infecciones, y una limitante para administración de cualquier tratamiento oncológico (especialmente los aplasiantes) (5, 31, 34). En el presente estudio 40% de quienes recibieron tratamiento sistémico presentaron normalización del recuento leucocitario después de recibir al menos dos ciclos; en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama, se encontró que 80% tuvieron un incremento considerable en el valor de la hemoglobina y del hematocrito, más una reducción considerable en el recuento leucocitario basal. Estos hallazgos fueron similares para quienes tenían el diagnóstico de rhabdomyosarcoma, lo que sustentaría el uso regular de la quimioterapia en los pacientes con estas patologías que presentan mieloptisis.

En términos generales, después del diagnóstico de mieloptisis, 50% de los pacientes tienen una SG inferior a 2,5 meses; el pronóstico es especialmente malo en quienes debutan con un nivel de Hb inferior a 8,5, en aquellos que presentan tres o más sitios de metástasis, especialmente si son viscerales, y en quienes tienen neutropenia febril por la enfermedad de base o por el tratamiento. La SG también fue menor en los pacientes con FA mayor de 800 mg/dl y en aquellos con LDH mayor a 1.000 UI/ml. La selección de los pacientes candidatos para recibir tratamiento activo, debe hacerse utilizando el conjunto de variables que permiten estimar una evolución favorable de la enfermedad, ya que no existen indicadores para predecir la respuesta. Adicionalmente, las intervenciones agresivas en los grupos inadecuados podrían deteriorar la calidad de vida y aumentar el consumo de recursos de alto costo como las transfusiones (54% de las unidades transfundidas se administraron durante el periodo de neutropenia febril).

En la presente serie de casos la principal causa de muerte fue la progresión de la neoplasia, pero la siguiente es atribuible a la infiltración medular, que favorece la presentación de hemorragias fatales en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Hasta la fecha se han publicado 167 casos de pacientes con mieloptisis por tumores sólidos, la gran mayoría durante las décadas de 1960 y 1970

Esta entidad olvidada por la evolución molecular y terapéutica del cáncer, podría ser utilizada como modelo para identificar patrones del compromiso a distancia de la enfermedad temprana, debido a que la MO sirve como sitio santuario que favorece el depósito de siembras metastásicas microscópicas que usualmente están constituidas por clones celulares resistentes a los tratamientos y que incluyen una alta carga de células madre totipotenciales (35). En el futuro, las metástasis medulares serán útiles para monitorizar la respuesta a diversos tratamientos y podrán servir para identificar blancos terapéuticos específicos.

### Declaración de conflictos de interés

Ninguno.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda de María V. Quintero, quien contribuyó con la identificación de los pacientes incluidos en el estudio.

### Referencias

- OPAS/OMS. - Seminario sobre Registros de Cáncer en América Latina, 15/20/69, Cali - Colombia, Washington, Publicación Científica 215; 1970.
- Dane. Manual de principios y procedimientos. Sistema de Registro Civil y Estadísticas Vitales. Bogotá; 1997.
- Instituto Nacional de Cancerología. Situación del cáncer en Colombia (archivo electrónico). Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá D.C.; 1997.
- West CD, Ley AB, Pearson OH. Myelophthisic anemia on cancer of the breast. *Am J Med* 1955; **18**: 923-31.
- Delsol G, Guiu-Godfrin B, Guiu M, Pris J, Corberand J, Fabre J. Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis, and physiopathologic significance. *Cancer* 1979; **44**: 1009-13.
- Weick JK, Hagedorn AB, Linman JW. Leukoerythroblastosis. Diagnostic and prognostic significance. *Mayo Clin Proc* 1974; **49**: 110-3.
- Reich C. A study of the diagnostic value of sternal puncture in clinical hematology. *Am J Med Sci* 1935; **189**: 515-20.
- Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol* 2004; **76**: 92-3.
- Tritz DB, Doll DC, Ringenber QS, Anderson S, Madsen R, Perry MC, et al. Bone marrow involvement in small cell lung cancer. Clinical significance and correlation with routine laboratory variables. *Cancer* 1989; **63**: 763-6.
- Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner MB, Ritchie JM. Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone-refractory disease. *Cancer* 1993; **71**: 3594-600.
- Jamshidi K, Swim WR. Bone marrow with unaltered architecture: a new biopsy device. *J Lab Clin Med* 1971; **77**: 335-42.
- Ellis LD, Jensen WD, Westerman NP. Needle biopsy of bone and marrow. An experience with 1445 biopsies. *Arch Intern Med* 1964; **114**: 213-21.
- Ulloa A, Ruiz W, Barrantes A. Significado clínico de la punción seca de médula ósea o "Dry tap". *Rev Med Hered*. 1997; **8**: 50-7.
- Humphries J. Dry tap bone marrow aspiration: clinical significance. *Am J Hematol* 1990; **35**: 247-50.
- Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombs RC, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 793-802.
- Jauch KW, Heiss MM, Gruetzner U, Funke I, Pantel K, Babic R, et al. Prognostic significance of bone marrow micrometastases in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1810-7.
- Hsu CP, Shai SE, Hsia JY, Chen CY. Clinical significance of bone marrow microinvolvement in nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2004; **100**: 794-800.
- Passlick B, Kubuschok B, Izbicki JR, Thetter O, Pantel K. Isolated tumor cells in bone marrow predict reduced survival in node-negative non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 2053-8.
- Weckermann D, Müller P, Wawroschek F, Krawczak G, Riethmüller G, Schlimok G. Micrometastases of bone marrow in localized prostate cancer: correlation with established risk factors. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 3438-43.
- Weckermann D, Wawroschek F, Krawczak G, Haude KH, Harzmann R. Does the immunocytochemical detection of epithelial cells in bone marrow (micrometastasis) influence the time to biochemical relapse after radical prostatectomy?. *Urol Res* 1999; **27**: 285-90.
- Braun S, Schindlbeck C, Hepp F, Janni W, Kentenich C, Riethmüller G, et al. Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 368-75.
- Hofmann T, Riesenberger R, Buchner A, Zimmermann W, Hofstetter A, Oberneder R. Disseminated tumor cells in bone marrow of patients with transitional cell carcinoma: immunocytochemical detection and correlation with established prognostic indicators. *J Urol* 2003; **169**: 1303-7.
- Roder JD, Thorban S, Pantel K, Siewert JR. Micrometastases in bone marrow: prognostic indicators for pancreatic cancer. *World J Surg* 1999; **23**: 888-91.
- Chavez-Macgregor M, Aviles-Salas A, Green D, Fuentes-Albuero A, Gómez-Ruiz C, Aguayo A. Angiogenesis in the bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 5396-400.
- Jauch KW, Heiss MM, Gruetzner U, Funke I, Pantel K, Babic R, et al. Prognostic significance of bone marrow micrometastases in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1810-7.
- KaijEJT, Yekebas EF, Schurr P, Obonyo D, Wachowiak R, Busch P, et al. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**: 1840-7.
- KaijEJT, Reichelt U, Quaa A, Schurr PG, Wachowiak R, Yekebas EF, et al. L1 is associated with micrometastatic spread and poor outcome in colorectal cancer. *Mod Pathol* 2007; **20**: 1183-90.
- Molino A, Pedersini R, Micciolo R, Frisinghelli M, Giovannini M, Pavarana M, et al. Prognostic significance of laminin, laminin receptor, and bone marrow micrometastases in breast cancer patients: are these markers of aggressive behavior and metastatic potential?. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; **11**: 311-8.
- Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994; **87**: 503-8.
- Ciancia R, Martinelli V, Cosentini E, Picardi M, Petruzzello F, Matano E, et al. High number of circulating CD34+ cells in patients with myelophthisis. *Haematologica* 2005; **90**: 976-7.
- Loayza N. Entidades nosológicas asociadas a mieloptisis. *Rev Mex Patol Clin* 1999; **46**: 107.
- Papac RJ. Bone marrow metastases. A review. *Cancer* 1994; **74**: 2403-13.
- Wong KF, Chan JK, Ma SK. Solid tumour with initial presentation in the bone marrow—a clinicopathologic study of 25 adult cases. *Hematol Oncol* 1993; **11**: 35-42.
- Delsol G, Guiu-Godfrin B, Guiu M, Pris J, Corberand J, Fabre J. Leukoerythroblastosis and cancer frequency, prognosis, and physiopathologic significance. *Cancer* 1979; **44**: 1009-13.
- Athanassiadou P, Grapsa D. Bone marrow micrometastases in different solid tumors: pathogenesis and importance. *Surg Oncol* 2008; **17**: 153-64.