

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA, ALTERNATIVA DIAGNÓSTICA DE TUMORES SÓLIDOS NOCONOCIDOS

HÉCTOR SALAZAR, HELEN HENNIG, CARLOS SUCRE M, LILIAM VIVAS, ÁNGELA OTERO
INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

Determinar la participación de médula ósea en cualquier malignidad, puede garantizar diagnóstico, clasificación y estadiaje facilitando elección de tratamiento. La biopsia de médula ósea es un método fiable para detectar presencia de infiltración y puede orientar el tumor primario si este es desconocido. En este estudio se evaluó el uso de biopsia de médula ósea como alternativa diagnóstica en pacientes con enfermedad metastásica ósea con tumores sólidos no conocidos que acudieron a la consulta de Oncología Médica ARSUVE entre marzo 2019 y marzo 2022. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. La población estuvo comprendida por 40 pacientes con biopsia de médula ósea por sospecha de infiltración por tumores sólidos y la muestra quedó conformada por 10 pacientes que cumplían criterios de inclusión y exclusión. Para el análisis estadístico, se aplicaron los procedimientos y técnicas del método estadístico descriptivo. **RESULTADOS:** De los 10 pacientes, 90 % correspondía al sexo masculino, la edad promedio fue 72,2 años, 90 % presentaban distintas comorbilidades, todos tenían estudios imagenológicos que confirmaban enfermedad ósea, representando TAC el 70 %. El cáncer de próstata fue la neoplasia más frecuentemente diagnosticada por este método en el 50 % de los pacientes. **CONCLUSIÓN:** La biopsia de médula ósea puede considerarse como herramienta diagnóstica de tumores sólidos con enfermedad metastásica ósea; sobre todo, en aquellos pacientes que por alguna razón llegar al diagnóstico del primario por otra vía representa un riesgo mayor o no presentan enfermedad primaria visible en otro órgano.

PALABRAS CLAVE: Biopsia, médula ósea, mieloptisis, anemia, primario desconocido.

SUMMARY

Defining bone marrow involvement in any type of malignancy can ensure diagnosis, categorization and stage that facilitates treatment selection. Bone marrow biopsy is reliable method to detect disease progression and can help determine the primary site of cancer unknown primary. In this study, we evaluated the feasibility of adopting bone marrow biopsies as an alternative diagnostic test by using the samples of patients that came to our Medical Oncology service, ARSUVE, between March 2019 March 2022 had cancer unknown primary with bone metastasis. **METHOD:** Aretrospective-cohort study, with a population of 40 patients who had biopsies performed because of a high-suspicion of bone marrow involvement in the setting of cancer unknown primary. Our final study sample was 10 patients that full filled the inclusion and exclusion criteria, and we used descriptive statistics methods for our analysis. **RESULTS:** 10 patients: 90 % were male, the mean age was 72.2 years, 90 % of them presented with different comorbidities, all of them had imaging studies confirmed bone metastasis, being CT the most used modality. Prostate cancer was most commonly diagnosed neoplasia using this proposed method, present in 50 % of our sample. **CONCLUSION:** Bone marrow biopsy can be considered as an alternative diagnostic tool in solid tumors with bone metastatic disease, especially in cancer unknown primary or in those who, for some reason, using other means to achieve the diagnosis and establishing the source of the primary tumor location represents high risk.

KEY WORDS: Biopsy, bone marrow, myelophthisic, anemia, unknown primary.

Recibido: 13/03/2023 Revisado: 12/04/2023

Aceptado para publicación: 12/05/2023

Correspondencia: Dr. Héctor Salazar. Instituto Médico
la Floresta, Caracas. Tel: 4123274532
E-mail: salazar@arsuve.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons*
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License

INTRODUCCIÓN

La médula ósea (MO) se encuentra entre los sitios comunes de metástasis para algunos tumores malignos. Un tumor maligno metastásico en MO por lo general significa una enfermedad de mal pronóstico, aunque no necesariamente fatal. Por tanto, determinar la participación de MO en cualquier malignidad, puede garantizar una mejor clasificación y estadiaje facilitando la elección del tratamiento en aquellos tumores donde su evolución está determinado por la etapa de la enfermedad. Conocer o excluir que la MO está infiltrada es relevante con fines diagnósticos, en pacientes donde se sospeche de patología maligna cuyo diagnóstico del tumor primario se dificulte por distintas razones o que no presenten enfermedad primaria visible en otro órgano ⁽¹⁾.

El examen de aspirado y biopsia de MO es un procedimiento de rutina realizado para la evaluación de varias condiciones; tales como: citopenias, neoplasias hematológicas, trastornos no malignos y neoplasias metastásicas, este estudio puede ser en algunas condiciones el único método para hacer el diagnóstico correcto, es un procedimiento fácil y seguro que se puede realizar de forma ambulatoria, con riesgo bajo de morbilidad asociado al procedimiento ^(1,2).

Aunque la MO es un lugar frecuente de infiltración por células tumorales no hematopoyéticas (mieloptisis), a veces es difícil diagnosticar la presencia de metástasis por diversas razones; incluso puede permanecer sin diagnosticar hasta un período avanzado de la enfermedad. Cáncer de pulmón, mama y próstata a menudo infiltran MO, por lo que evaluar MO es esencial para determinar el estadio tumoral en estas malignidades ⁽³⁾. No solo para estadiaje de enfermedad conocida, sino, en algunos casos, diagnosticar mieloptisis puede contribuir significativamente a documentar

tumores sólidos con enfermedad metastásica ósea que en algunos casos se desconocía su origen, siendo así importante utilizar métodos sensibles y específicos para poder detectarla ⁽²⁾.

El estudio histológico de la MO por aspirado y biopsia ofrece una orientación del tumor primario que causó la infiltración si este es desconocido. Es por eso que, en este estudio, se evaluó el uso de la biopsia de médula ósea como alternativa diagnóstica en pacientes con enfermedad metastásica, con tumores sólidos cuyo primario se desconocía, que acudieron a la consulta de Oncología Médica ARSUVE entre marzo 2019 y marzo 2022.

Desde el año 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 ⁽⁴⁾.

El sistema óseo es el tercer órgano (después de hígado y pulmón) más frecuente en ser afectado por un cáncer metastásico, un número significativo de pacientes que debutan con enfermedad metastásica de primario desconocido se convierten en un desafío para los sistemas de salud, ya que llegar al diagnóstico de manera oportuna genera un desafío ^(4,5).

Desde el punto de vista celular, las metástasis ocurren como una etapa más avanzada en el proceso secuencial de la carcinogénesis. La metástasis es un proceso en el que, tras la alteración genotípica y la incapacidad de reparar el daño en el DNA, se produce una alteración estable en este, que se traduce en cambios paulatinos de sus características fenotípicas y funcionales. Para que se produzca la metástasis

ósea se requiere que la célula una vez retenida en los sinusoides de la médula, migre y atraviese la pared para adherirse a la matriz extracelular de alguna superficie ósea del endostio, o periostio, donde es capaz de estimular a osteoblastos y osteoclastos ^(5,6).

Ante la sospecha de enfermedad metastásica de primario desconocido, es imperativo la toma de biopsia que nos permita confirmar el origen de la célula tumoral, para así ofrecer el mejor tratamiento de manera oportuna. En presencia de enfermedad ósea, tomar una muestra de la lesión para histopatología es necesario y están descritos algunos tipos, como: biopsia por aspiración con aguja fina, biopsia con aguja gruesa o biopsia abierta. Cada una de estas técnicas es una práctica establecida y ampliamente utilizada para diagnosticar lesiones neoplásicas de lesiones óseas. Cada una de ellas tiene sus ventajas y limitaciones. La decisión sobre el tipo de biopsia a realizar depende de la localización topográfica del tumor y de la experiencia de la persona que realice la prueba. Una biopsia debe planificarse sobre la base del interrogatorio, examen físico e imágenes diagnósticas (radiografía, gammagrafía, tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET)) buscando siempre la de menor complicación con mayor éxito de toma de tejido ^(7,8).

En el caso de la biopsia de MO, esta corresponde a una biopsia con aguja gruesa, la cual brinda la oportunidad de extraer material biológico (bloque) y mantener la arquitectura del tejido, permite análisis histopatológicos, inmunohistoquímicos, estructurales y moleculares, es un método invasivo con una capacidad de respuesta mejor que la punción por aguja fina, es realizada con el uso de una aguja de estilete, tamaño 10-14 G. La biopsia con aguja gruesa puede proporcionar un diagnóstico preciso en alrededor del 74 % de los casos ⁽⁷⁾, se puede realizar con anestesia local en un entorno

ambulatorio, es viable y no requiere la estadía del paciente.

Otro tipo de muestra que puede realizarse para llegar al diagnóstico de tumores desconocidos, es la biopsia líquida a través de análisis genético de suero sanguíneo y/o de médula ósea para marcadores tumorales. De sus beneficios resalta: que es mínimamente invasiva, fácil de realizar, repetible, evita el dolor para el paciente; sin embargo, tiene alto costo y hay poca disponibilidad de laboratorios capacitados para procesar y analizar la muestra, lo que lo hace de difícil acceso a todos los pacientes ⁽⁷⁾.

En el año 2021, Sudha y col., publicaron un estudio sobre metástasis en MO de tumores sólidos, la incidencia de tumores sólidos no hematológicos que metastizan a la MO representaron 0,6 %. La edad de los pacientes osciló alrededor de 76 años. Hubo una ligera preponderancia masculina. En el aspirado inicial de MO, se detectó metástasis en 98 casos. Los carcinomas metastásicos fueron los más comunes, la mayoría fueron adenocarcinomas. Mama, pulmón y próstata fueron la fuente primaria más frecuente entre los carcinomas metastásicos con primario conocido. Reportaron 24 casos adicionales de adenocarcinomas metastásicos para los que se desconocía el origen. No se realizó inmunohistoquímica en todos los casos ⁽⁶⁾.

Kolda y col., realizaron una revisión retrospectiva de historias de pacientes con metástasis de tumores sólidos en MO, encontraron 10 pacientes con una mediana de edad de 51 años. El diagnóstico de cáncer se conocía previamente en 3 pacientes e incluyó mieloma múltiple, cáncer de mama y oligoastrocitoma. Se demostró leucoeritroblastosis en 4 casos. En todos los pacientes estudiados se obtuvo un diagnóstico final establecido por inmunohistoquímica de biopsia de MO. Las siguientes neoplasias se detectaron: adenocarcinoma de próstata (n = 2), carcinoma micro-celular anaplásico de origen desconocido (n = 2), adenocarcinoma de origen

desconocido (n= 2), sarcoma de Ewing (n = 1), cáncer de mama (n = 1), cáncer renal de células claras (n = 1) y tumor neuroendocrino (n = 1) ⁽⁹⁾.

Por otro lado, en Siria, Haaj y col., evaluaron el rol del aspirado de MO y biopsia de MO en diagnóstico de metástasis de tumores sólidos, diagnosticaron metástasis en MO en 35 (14,83 %) muestras. Los cánceres de próstata, mama, estómago, pulmón y neuromuscular se metastatizaron a la médula ósea en 11, 9, 7, 6 y 2 casos, respectivamente. La biopsia de MO pudo descubrir la metástasis en el 100 % de los casos involucrados, mientras que sólo el 40 % de los casos con afectación de la médula ósea fueron diagnosticados mediante aspiración de médula ósea. El grado de sensibilidad de la biopsia de MO para el diagnóstico de la mieloptisis en comparación con la aspiración fue estadísticamente significativa (P = 0,001). El cáncer de próstata y de mama fueron los más comunes ⁽⁴⁾.

En América Latina, las enfermedades neoplásicas malignas han presentado un aumento constante en su incidencia y mortalidad, siendo evaluada específicamente la presencia de mieloptisis por Lujan y col., en un estudio realizado en Bogotá, Colombia que denominaron mieloptisis: viejos aspectos, nuevos conceptos ⁽⁵⁾, la edad promedio fue $47,5 \pm 17,2$ años, la distribución por sexo fue homogénea, con predominio discreto de sexo masculino. Veintisiete pacientes (30 %) tenían cáncer de mama, patología seguida por los tumores de primario desconocido (27 %), el rabdomiosarcoma (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 $9,8 \pm 1,2$ g/dL), la mediana del recuento plaquetario fue 174 000 y el promedio de leucocitos $24\,283 \pm 5\,447$. Concluyeron

que la mieloptisis es una condición grave que modifica la sobrevida global de los pacientes con tumores sólidos ⁽⁵⁾.

En Venezuela, en el año 2010, Gordillo y col., publicaron un estudio donde utilizaron la biopsia de MO en estadificación de pacientes con cáncer de mama, encontrando que la determinación genética había tenido un impacto mayor como factor pronóstico, que los estudios de estadificación convencionales, incluyendo la biopsia de MO. Ahora bien, la determinación de células tumorales en la médula podría establecerse como parte del protocolo de estadificación en los diversos centros de referencia oncológicos y convertirse al igual que la determinación del perfil genético, como un factor pronóstico y predictivo importante en las pacientes con cáncer de mama y etapa clínicas tempranas ⁽¹⁰⁾.

MÉTODO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se realizó la revisión de historias médicas de 40 pacientes que fueron evaluados en el Servicio de Oncología Médica ARSUVe entre marzo 2019 y marzo 2022, a los cuales se les hubiese realizado biopsia de MO ante el diagnóstico o sospecha de tumor sólido metastásico a MO. De estos, se tomaron en consideración aquellos pacientes cuyo estudio de MO fuera positivo para infiltración por un tumor sólido, cuyo diagnóstico no se hubiese podido realizar por otra vía o método diagnóstico. Se excluyeron todos aquellos pacientes cuyos estudios de MO fueron negativos o que dieron positivos, pero el tumor primario se había diagnosticado por otra vía; quedando así constituida la muestra de 10 pacientes.

De la revisión de la historia clínica se obtuvieron los datos epidemiológicos, comorbilidades, manifestaciones clínicas, laboratorios e imagenológicos. Las muestras de

MO se obtuvieron a través de punción con aguja para biopsia y aspirado de MO N° 11G x 15 cm en espinas ilíacas póstero-superiores (derecha o izquierda), se tomó muestra para aspirado en el cual se realizó mielograma y biopsia de MO entre 1 cm y 2 cm que fueron enviadas a Servicios de Anatomía Patológica para su evaluación, en todos los casos al confirmar mieloptisis se solicitó inmunohistoquímica.

Los datos se recogieron en una ficha de recolección de datos y posteriormente la información fue recopilada y vaciada en Excel.

Se presentan los datos en porcentajes, Figuras de barras, que conducen al análisis de la muestra y a la discusión de los resultados, empleando el software libre Rstudio, versión 2022.07.1+55.

RESULTADOS

De los 40 pacientes a los que se le realizó estudio de MO en el período de estudio, se seleccionaron 10 que cumplieron con los criterios de inclusión, el 90 % correspondía al sexo masculino y 10 % al sexo femenino, con una relación 9:1 respectivamente.

El rango de edad estuvo comprendido entre los 62 y 89 años, con una media de 72,2 años, $\pm$ una desviación estándar de 9,26, la edad máxima fue de 89 años y la mínima 62 años. En cuanto a las comorbilidades encontradas en los pacientes al momento del estudio, se tiene que el 40 % (4 pacientes) tenían diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), el 30 % (3 pacientes) presentaban manifestaciones de sangrado importante: 20 % (2 pacientes) por prolongación de tiempos de coagulación (uno de ellos en coagulación intra-vascular diseminada) y 10 % (1 paciente) por trombocitopenia severa (menos de 20 000 plaquetas); el 20 % (2 pacientes) se encontraba recibiendo terapia anticoagulante (TA) por patología cardiovascular (reemplazo valvular aórtico y disección aórtica), solo 10 % (1 paciente) no refería comorbilidades (Figura 1).

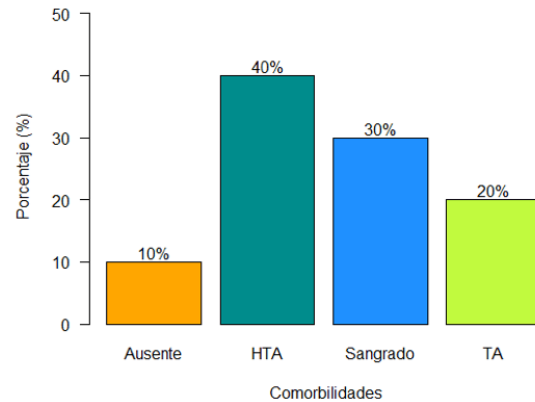


Figura 1. Comorbilidades presentes en los pacientes con tumores sólidos con enfermedad metastásica ósea de primario no conocido a los que se realizó biopsia de MO.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Con respecto a los estudios imagenológicos realizados y que reportaban lesiones sospechosas o altamente sugestivas de enfermedad metastásica ósea, encontramos que el 70 % (7 pacientes) tenía, una TAC 20 % (2 pacientes) CT-PET con FDG y 10 % (1 paciente) PET SCAN con PSMA. Es importante señalar que en el 90 % (9 pacientes) de los casos, la afectación ósea señalada en el estudio imagenológico se encontraba en el esqueleto regional e involucraba la región sacra y pelvis ósea, con menos frecuencia 10 % (1 paciente) esternón.

Para describir la célula tumoral que se encontraba infiltrando MO, se revisaron los aspirados y se corroboró con el reporte de anatomía patológica. El 50 % (5 pacientes) fueron concluidas como adenocarcinoma metastásico (ADC) de próstata, confirmado por estudios de inmunohistoquímica y en asociación con determinación de PSA elevado, 10 % (1 paciente) ADC metastásico de origen pulmonar confirmado por inmunohistoquímica, en el 40 % (4 pacientes) restante se confirmó la presencia

de enfermedad metastásica en MO, pero no pudo realizarse inmunohistoquímica, siendo reportados como carcinoma metastásico (CM) (Figura 2).

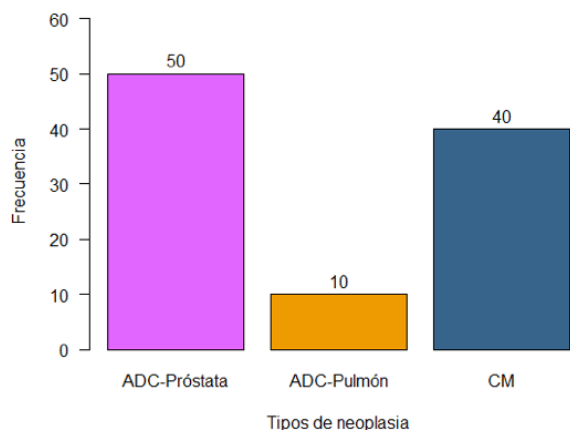


Figura 2. Tipos de neoplasias diagnosticadas a través de biopsia de MO realizada a pacientes con tumores sólidos con enfermedad metastásica ósea de primario no conocido.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

DISCUSIÓN

El estudio de MO a través de la biopsia permite diagnosticar enfermedad metastásica de tumores sólidos en distintas circunstancias; puede realizarse para estadiaje en pacientes con diagnóstico de neoplasia no hematológica ya conocida o en aquellos donde se sospecha infiltración por alteraciones hematológicas en sangre periférica o por cambios evidenciados por radiología.

En algunos casos la sospecha de enfermedad neoplásica es altamente sugestiva por evidencia de cambios radiológicos a nivel óseo, sin

embargo, la confirmación de histología no se ha podido determinar por distintas circunstancias, ya sea, porque no hay otra zona evidente que sugiera el origen primario, hay dificultad en la toma de tejido para procesar muestra, ha tenido toma de muestra insuficiente para diagnóstico, o presenta comorbilidades que prolonga la toma de biopsia y por lo tanto la planificación de tratamiento oportuno.

Siendo la biopsia de MO un procedimiento sencillo, de bajo riesgo de complicación y ambulatorio, pudimos encontrar que de los 40 casos a los que se les realizó biopsia de MO durante el período de estudio por neoplasias no hematológicas de cualquier causa, al 25 % (10 pacientes) se les pudo establecer el diagnóstico histológico por medio de dicha muestra; siendo similar la cantidad de pacientes encontrados con enfermedad metastásica a MO al estudio realizado por Kolda y col., donde también el diagnóstico de neoplasia sólida se obtuvo a través de biopsia de MO en 10 pacientes, el período de estudio fue mayor, comprendido entre 2002 y 2014 ⁽⁹⁾. En otros estudios, aunque la muestra fue mayor, no discriminaban entre los que ya tenían neoplasia conocida o entre los que se estaba realizando el diagnóstico a través de estudio de MO ^(1,3,6).

El sexo predominante fue el masculino, lo cual concuerda con lo demostrado por otros autores, probablemente en asociación con la neoplasia más frecuentemente diagnosticada a través del estudio de la MO ^(1,3,9). El predominio sobre el sexo femenino fue categóricamente mayor que lo reportado en los estudios descritos, con una relación 9:1.

La edad promedio fue 72 años, $\pm$ una desviación estándar de 9,6, superior a las edades promedios reportadas en la literatura de pacientes con primario desconocido, haciendo la consideración que en nuestra muestra sólo fueron incluidos adultos ^(3,9). Es importante acotar que en este estudio la toma de biopsia

en otros sitios distintos a la médula suponía un riesgo mayor para los pacientes asociados a sus comorbilidades, encontrando que 30 % (3 pacientes) presentaban manifestaciones de sangrado y el 20 % (2 pacientes) usaba anticoagulante, por lo que manejar o preparar al paciente de forma adecuada para toma de biopsia debía ser primordial y que no generara mayor morbilidad. En el caso de la biopsia de MO, el riesgo de aumentar sangrado o detener anticoagulación, o mejorar tiempos de coagulación, no contraindica su realización ^(4,8), convirtiéndola así en un procedimiento ideal en aquellos pacientes donde la sospecha de enfermedad oncológica es alta a nivel óseo, específicamente zonas que sean susceptibles a toma de biopsia por MO.

El ADC de próstata, fue la neoplasia más frecuentemente encontrada en la biopsia de pacientes que no tenían diagnóstico previo, se confirmó por inmunohistoquímica, correspondiendo al 50 % (5 pacientes) de los pacientes del estudio. En un 10 % (10 pacientes) se confirmó carcinoma metastásico y aunque no pudo realizarse inmunohistoquímica para confirmar el origen prostático, la probabilidad era alta, ya que se documentó un antígeno prostático mayor a 100 ng/mL. Al comparar con otros estudios, el diagnóstico de cáncer de próstata a través de biopsia de MO fue menor, entre 30 % y 40 %, no fue el más frecuentemente encontrado, siendo superado por cáncer de pulmón y mama ^(1,2,5,9). Por otra parte, el estudio de Haaj y col., coincide con el nuestro, encontrando como principal neoplasia al cáncer de próstata, seguido por cáncer de pulmón ⁽¹⁾.

El diagnóstico histológico es fundamental en el paciente oncológico, pocos estudios evalúan las características clínicas de los pacientes con infiltración a MO y pocos toman en cuenta las comorbilidades presentadas por el paciente que pueden interferir en llegar al diagnóstico.

Concluimos en: poder usar la biopsia de MO como herramienta para el diagnóstico de tumores sólidos con enfermedad metastásica ósea supone para el paciente y el médico una alternativa, sobre todo, en aquellos pacientes que por alguna razón llegar al diagnóstico del primario por otra vía, conlleva un riesgo mayor o no presentan enfermedad evidente en otra zona, garantizar tejido para diagnóstico histológico y/o pruebas moleculares por esta vía, supone una ganancia en tiempo, costo y baja morbilidad con alta especificidad para diagnóstico y tratamiento.

Esta ventaja diagnóstica, a través de un procedimiento que implica bajo riesgo, hace que sea importante incluirla en el estudio de casos sospechosos que involucren la MO.

En Venezuela, contar con un método diagnóstico de bajo costo y de rapidez diagnóstica bajo un ojo experto debe ser considerado en el plan de estudio de estos pacientes.

Debe incentivarse el trabajo multidisciplinario entre Oncólogos, Hematólogos y Patólogos con el fin de llegar al diagnóstico de la manera más rápida y eficaz.

Además, promover el estudio de la MO en busca de neoplasias no hematológicas, tomando en cuenta los datos clínicos y paraclínicos.

REFERENCIAS

1. Mohammad NH, Hussein F, Ahmad I. The role of bone marrow aspiration and bone marrow biopsy in diagnosis of bone marrow metastases. *IJBC*. 2017;9(3):80-83.
2. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol*. 2001;54(10):737-742.
3. Syed N, Moiz B, Adil S, Khurshid M. Diagnostic importance of bone marrow examination in non-hematological disorders. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(3):123-125.
4. Luján M, Cardona A, Yépes A, Carrasco E, Revéiz L, Brugés R, et al. Mieloptisis, viejos aspectos, nuevos conceptos. *Acta Med Colomb*. 2009;34(4):169-175.

5. Vicent D, Ravelo L, Antón I, Hernández I, Martínez S, de las Rivas J, et al. Las metástasis óseas del cáncer. *Anal Sis San Navarra*. 2006;29(2):177-187.
6. Sudha H, Hui M, Lakshmi P, Shantveer G, Uppin S, Roshni T, et al. Bone marrow metastasis of solid tumors: A study of 174 cases over 2 decades from a single institution in India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022; 38(1):8-14. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-014118-9>.
7. Łukaszewski B, Nazar J, Goch M, Łukaszewska M, Stępiński A, Mieczysława U, et al. Diagnostic methods for detection of bone metastases. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(2):98-103.
8. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:563-572.
9. Kołda A, Helbig G, Kopińska A, Wichary R, Pająk J, Kyrz-Krzemień S. Metastasis of solid tumors into bone marrow – Single center experience. Disponible en: URL: <https://daneshyari.com/article/preview/5663845.pdf>
10. Gordillo B, Valderrama J, La Cruz J, Sanabria E, Acosta R. Utilidad de la biopsia de médula ósea en estadificación de pacientes con cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(3):154-162.