

PUNCȚIA BIOPSIE OSTEOMEDULARĂ ÎN DIAGNOSTICUL ȘI STADIALIZAREA TUMORILOR EPITELIALE MALIGNE

Natalia Galatâr, Marina Bârzu, I. Macavei

Stadializarea tumorilor maligne include, printre multiplele proceduri de diagnostic, și detectarea metastazelor osoase, știut fiind faptul că unele carcinoame metastazează preferențial în măduva hematogenă.

Dintre metodele care pot pune în evidență metastazele osteomedulare punctia-biopsie este singura care permite, atunci când este pozitivă, un diagnostic de certitudine. În acest context, examenul histologic al fragmentului recoltat prin punctie biopsie osteomedulară (BOM) ar trebui să constituie un examen de rutină în toate serviciile oncohematologice.

Mai mult, ar trebui extins și în serviciile de boli interne, unde poate contribui la elucidarea unor sindroame care sugerează deficite imune, în stările febrile trenante, de origine necunoscută, în colagenoze etc. Desigur, examinările radiologice și scintigrafice pot evidenția mult mai ușor metastazele, în raport cu punctia biopsie osoasă, care are puține locuri electiv unde poate fi executată. Valoarea ei se conturează însă atunci când tehnicile radio-scintigrafice nu furnizează date certe de diagnostic și, mai frecvent, în cazul micrometastazelor. Dacă în stadiile de debut ale tumorilor maligne, ne referim la cancerule solide nu la hemopatii maligne, interesarea măduvei osoase este rară și mulți oncologi nu consideră explorarea măduvei osoase necesară, în schimb în stadiile II și III de boală BOM devine obligatorie și se impune în vederea stadializării corecte a bolii, ca și în scopul alegerii tratamentului electiv. Mai mult, ea poate fi de un real folos chiar și în stabilirea diagnosticului, atunci când, deși contextul general al unei boli neoplazice există, nu se știe punctul de plecare a leziunii primare.

În lucrarea de față ne-am propus să evaluăm valoarea punctiei osteomedulare în tumorile epiteliale maligne, atît ca metodă de diagnostic, cît și de stadializare.

Material și metodă

Din totalul de 2100 punctii biopsii osteomedulare, efectuate în Institutul Oncologic Cluj pe o perioadă de 20 de ani s-au selecționat retrospectiv BOM practicate la bolnavii cu tumori epiteliale maligne. Acești pacienți în număr de 196, cu vîrsta între 20 și 80 de ani au fost clasificați după diagnosticul clinic și histologic după cum urmează:

| Dg. clinic prezumtiv | Dg. clinic de certitudine | Diagnostic histopatologic | |
|-------------------------|------------------------------|---|-----|
| 2 | 194 | cc. bronhopulmonare | 52 |
| | | cc. mamare | 34 |
| | | alte localizări | 110 |
| | | digestive, prostată, rinofaringe, tiroidă, timus și neoblastom | |

BOM au fost prelucrate prin tehnica obișnuită histopatologică, după o prealabilă decalcifiere în sol. acid acetic 8%. În afara colorațiilor uzuale (HE) s-au efectuat, după caz, și următoarele tehnici suplimentare Van Gieson, Gömori, PAS și Perls.

Studiul microscopic al celor 196 biopsii osteomedulare a urmărit prezența sau absența metastazelor carcinomatoase, ca și aspectele structurilor proprii medulare: parenchim, stroma și lamele osoase.

Rezultate și discuții

În 2 cazuri BOM a permis stabilirea diagnosticului de cancer, la bolnavii internați cu manifestări clinice de boală neoplazică (scădere ponderală, febră etc.) la care s-au evidențiat în măduva hematogenă metastaze de carcinom. Aspectul lor a sugerat ca punct de plecare prostata, iar investigațiile ulterioare au confirmat diagnosticul.

În restul de 194 de cazuri diagnosticul clinic a fost precizat prin examene morfologice efectuate din biopsii sau intervenții chirurgicale anterioare. BOM s-a practicat la acești bolnavi, nu ca examen de rutină, ci atunci când tehnicile radiografice și de scintigrafie osoasă au fost incert pozitive. Aceasta explică numărul mare de cazuri cu biopsie medulară pozitivă (190) față de 6 pacienți la care s-au constatat numai leziuni nespecifice.

Identitatea metastazelor în măduva osoasă nu a pus probleme de diagnostic atunci când aceștia s-au prezentat ca formațiuni celulare bine diferențiate, au fost numeroase și au înlocuit parenchimul medular normal. Astfel, prezența unor plaje de celule pavimentoase (fig. nr. 1) a confirmat extensia osoasă a unor carcinoame epidermoide pulmonare, perlele cornoase fiind ușor de recunoscut.

Dispoziția în glande, pseudoglande, sub formă trabeculară sau alveolară a sugerat o metastază glandulară. Astfel, aspectul glandular și trabecular a unor metastaze provenite din carcinoame ductale invazive mamare (fig. nr. 2) a fost ușor de recunoscut. Dispoziția glandulară a fost observată și în unele metastaze cu punct de plecare gastric (fig. nr. 3), la care insulele carcinomatoase, deși rare, ștergeau structura normală a măduvei hematogene.

Prezența emboliilor carcinomatoși în sinusurile limfatice (fig. nr. 4) au confirmat de asemeni existența metastazelor.

Tabloul unor metastaze compacte cu formare de pseudorozete și aspect monomorf au pledat, relativ ușor, în 2 cazuri pentru metastaze de neuroblastom (fig. nr. 5).



Fig. nr. 1: Metastază osoasă de carcinom pulmonar epidermoid (HEX80)

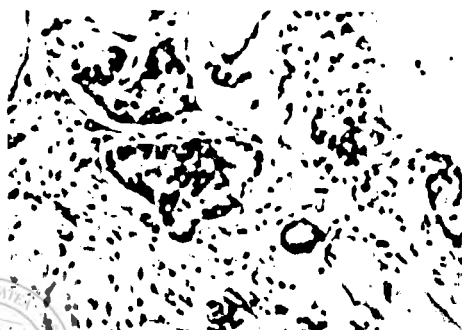


Fig. nr. 2: Metastază osoasă de carcinom ductal invaziv mamar (HEX25)

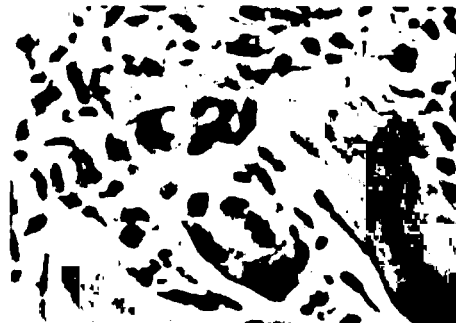


Fig. nr. 3: Metastază osoasă de carcinom gastric (HEX100)



Fig. nr. 4: Emboli carcinomatosi in sinusurile din maduva hematogenă (HEX60)

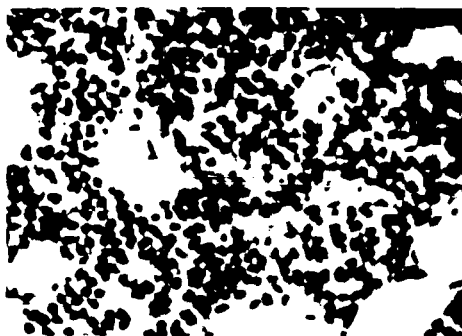


Fig. nr. 5: Metastază osoasă de neuroblastom (HEX60)

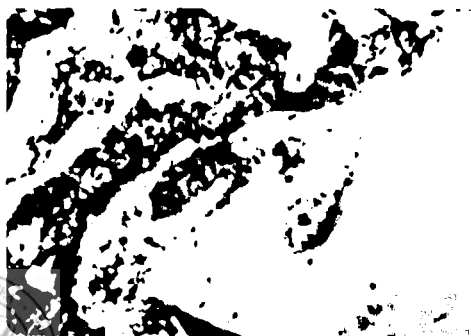


Fig. nr. 6: Metastază osoasă de carcinom anaplazic bronhopulmonar (HEX25)



Fig. nr 7: Metastază osoasă de carcinom gastric secretant (HEX100)



Fig. nr. 8: Maduvă hematogenă reactivă (HEX60)



Metastazele masive cu structură nediferențiată nu au ridicat probleme de recunoaștere ci doar de stabilire a punctului de plecare. Astfel au fost cazurile de carcinom anaplazic bronhopulmonar, ale căror metastaze osoase erau ușor de recunoscut față de citologia măduvei (fig. nr. 6).

Atunci când punctul de plecare nu a fost cunoscut problema a devenit mult mai dificilă, citologia nefiind caracteristică pentru originea epitelială impunându-se totodată un diagnostic diferențial în special cu limfoamele.

Recunoașterea metastazelor a fost dificilă și atunci când celulele tumorale au fost în număr redus. Unele caractere cum ar fi aspectul de „inel cu pecete“ au fost caracteristice pentru punctul de plecare digestiv (fig. nr. 7) sau pulmonar. În alte cazuri celulele maligne au fost greu de a fi recunoscute ca celule metastatice dacă numărul lor a fost redus.

Studiul componentelor medulare proprii s-a impus, atât pentru cazurile cu metastază cât și pentru cele lipsite de metastază. Astfel, examinarea parenchimului medular a adus date utile privitoare la proporția elementelor hematoformatoare, detalii necesare deoarece au putut ilustra gradul de mielosupresie indus de tratamentele citostatice. Mai mult, metastazele și mielofibroza distrugând o parte din țesutul medular au antrenat o hipoplazie importantă a celor 3 linii principale hematopoietice normale, mergând chiar pînă la dispariția lor completă. Precizarea acestor aspecte a furnizat date utile privind posibilitatea de redresare a măduvei hematogene.

Pentru cele 6 cazuri fără metastaze studiul componentelor medulare a fost deosebit de interesant. Astfel, parenchimul a prezentat cel mai adeseori aspecte hipoplazice, însoțit frecvent de fibroză, mai rar aspecte de aplazie medulară.

Cele mai numeroase cazuri s-au însoțit de aspectul reactiv al măduvei hematopoietice (fig. nr. 8). Uneori o singură linie celulară a fost hiperplaziată, ca de exemplu prezența infiltratelor limfocitare găsite mai ales în cancerele bronhopulmonare. Frecvența lor mai mare a fost pusă în legătură cu vîrsta pacienților, deși s-ar putea invoca și semnificația lor imună.

Mai rar s-au observat hiperplazii medulare globale, care au simulat un sindrom mieloproliferativ.

Studiul stromei medulare a fost util, în 80% din cazuri apărînd aspecte de mielofibroză. Aceasta s-a făcut fie prin hiperplazia fibrelor colagene, uneori cu aspecte mutilante, fie prin hiperplazia fibrelor reticulare. Îngroșarea stromei reticulare a putut fi observată numai cu ajutorul impregnării argenteice. Fibrozarea crescută colagenică cu aspect mutilant nu a necesitat colorații speciale deoarece a fost evidentă și la colorațiile uzuale. Studiul lamelelor osoase a evidențiat o îngroșare și o densificare a acestora mai rar aspecte de liză sau lamele nemodificate. Osteoliza a fost explicată fie ca avînd origine vasculară directă,

fie prin necroză ischemică determinată de emboluri tumorale în vasele sangvine mari. Osteocondensarea din vecinătatea metastazelor a fost ușor de interpretat. Absența metastazelor a făcut dificilă interpretarea acestei remanieri pagetoide osoase. *Diebold* și *Devred* (1972) insistă asupra necesității diferențierii modificărilor reactive osoase de boala Paget propriu-zisă. Ca pozitivitate pe 65 biopsii, medulare, în diverse forme de cancer, autorii găsesc metastaze în 40% din cazuri. Cifra de pozitivitate găsită de noi este mult mai crescută datorită faptului că BOM executate au fost la bolnavi a căror radiografii și scintigrafii osoase erau suspecte.

Referitor numai la cancerul mamar *DiStefano* și colab. (1979) pe 213 cazuri găsesc metastaze la un procentaj de 6,2% din bolnavi. *Ridell* și *Landys* (1979) pe 532 cazuri de carcinom de sîn unilateral găsesc 10% metastaze, în timp ce *Redding* și colab. (1983) găsesc 28% metastaze din 110 pacienți. Procentajul metastazelor crește la 61% pentru *Rodriquez-Kraul* și colab. (1981) la cei 79 pacienți examinați.

Ceci și colab. (1988) insistă asupra faptului că BOM are o utilitate crescută numai cind e corelată cu examinările scintigrafice și radiografice osoase.

Pentru cancerule bronhopulmonare *Cramer* și colab. (1981) găsesc o frecvență a metastazelor de 2,66% pe 200 cazuri. Prognosticul quo ad vitam la aceștia este mai sever, durata de viață fiind de 149 de zile, față de 231 zile la cei cu măduva osoasă negativă. Dacă se asociază și trombocitopenia, cifrele sînt și mai elocvente: 68 zile față de 176 în cazurile cu număr normal de trombocite.

Rodriquez-Kraul și colab. (1981) arată că tratamentul intens cu citostatice determină o mielosupresie, care este mai puțin severă la cazurile cu măduvă osoasă pozitivă, față de cele fără metastaze osoase, lucru paradoxal, greu de explicat.

În concluzie punctia biopsie osteomedulară este utilă în tumorile epiteliale maligne atît pentru faptul că poate stabili diagnosticul de metastază osoasă, uneori orientînd și punctul de plecare al tumorii primitive, cît și în special pentru stadializarea corectă a bolii și alegerea tratamentului electiv. Determinînd gradul de mielosupresie orientează evoluția bolii și gradul de agresivitate a tratamentului. De asemeni, este deosebit de utilă în decelarea precoce a micrometastazelor.

Bibliografie

1. *Cramer F. S., Frcid L., Carter K.*: Cancer (1981), 48, 2649; 2. *Diebold J., Devred C.*: Z. Krebsforschung (1972), 78, 282; 3. *DiStefano A. și colab.*: Cancer (1979), 44, 196; 4. *Redding și colab.*: Lancet (1983), 2, 1271; 5. *Riddel B., Landys K.*: Cancer (1979), 44, 1782; 6. *Rodriquez-Kraul R.*: Cancer (1981), 48, 227