

HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



CITOPENIAS EN PACIENTES EXPUESTAS A QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA POR CÁNCER DE MAMA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. MANUEL QUINTELA

PERIODO 2013-2023

Br. Florencia De Los Santos¹, Br. Lucía Mendoza¹, Br. Patricia Pérez¹, Br. Jorge Francisco Ramos¹, Br. María Laura Ramos¹, Br. William Riley¹.

Prof. Agda. Matilde Boada³, Prof. Adj. Natalia Camejo², Prof. Agda. Cecilia Castillo², Prof. Agda. Sofía Grille³.

¹: Ciclo de Metodología Científica II 2023 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

²: Cátedra de Oncología Clínica - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

³: Unidad Académica de Hematología - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II-2023 GRUPO 74
Montevideo, 2023

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
SUMMARY.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	7
Objetivo general.....	7
Objetivo específicos.....	7
METODOLOGÍA.....	7
Tipo y diseño.....	7
Población.....	7
Variables a relevar.....	8
Estrategia de trabajo.....	8
Figura 1.....	9
Análisis estadístico.....	9
CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	10
RESULTADOS.....	11
Figura 2. Histograma de edad al diagnóstico de la población.....	12
Tabla 1.....	12
Figura 3. Estadios de la enfermedad.....	13
Figura 4. Tratamientos recibidos.....	14
Figura 5. Regímenes de quimioterapia.....	14
Figura 6. Prevalencia de citopenias.....	15
Tabla 2.....	16
DISCUSIÓN.....	17
Fortalezas del trabajo.....	19
Limitaciones del estudio.....	20
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
AGRADECIMIENTOS.....	22
ANEXOS.....	23
Inscripción de la investigación:.....	23
Consentimiento informado:.....	23
Consentimiento telefónico de información para el paciente.....	26

RESUMEN

En Uruguay, el cáncer de mama es el cáncer más frecuente y principal causa de muerte por cáncer en mujeres. La quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) adyuvante reducen significativamente el riesgo de muerte.

El aumento de la sobrevida en respuesta a los avances terapéuticos de los últimos años, hace que tomen especial relevancia las complicaciones a largo plazo en los sobrevivientes. Dentro de estas se encuentran las segundas neoplasias vinculadas al tratamiento. Los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloide aguda están asociados con la exposición a QT y RT con pico de incidencia entre los 5 a 10 años luego del tratamiento. El seguimiento con hemogramas para la detección de citopenias es clave para el diagnóstico precoz.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la prevalencia de citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama expuestas a tratamiento radioterápico y/o quimioterápico hasta hace 10 años. Se realizó un trabajo observacional, descriptivo, de cohorte histórico que incluyó mujeres con cáncer de mama en estadio precoz asistidas en la policlínica del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

Se estudió una población de 45 pacientes, en la cual la media de edad al diagnóstico fue de 57,7 años, el estadio más frecuente fue el estadio II, inmediatamente seguido por el estadio I, y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor, de los cuales la mayoría fueron RE + , RP + y HER2 -. Se diagnosticaron 3 casos de anemia pura en 3 pacientes (6.7%), dos moderadas y una leve. No se detectaron otras citopenias

Este trabajo permitió conocer la prevalencia de citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama estadio precoz expuestas a QT y/o RT en los últimos 10 años. Los valores hallados se encuentran en concordancia a lo reportado internacionalmente.

Palabras claves: Cáncer de mama, Síndrome mielodisplásico, Leucemia Mieloide Aguda, Radioterapia , Quimioterapia, Citopenia.

SUMMARY

Breast cancer is the most frequent cancer and the leading cause of cancer-related mortality in women in Uruguay. Adjuvant chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) significantly reduce mortality. Recent therapeutic advances had led to important survival increments highlighting the importance of long-term complications in survivors such as second malignancies. Treatment related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias are associated with chemotherapy and radiotherapy exposure in the previous 5 to 10 years. The aim of this study was to establish cytopenia prevalence in patients with a history of breast cancer who received radiotherapy and/or chemotherapy up to 10 years ago.

We carried out an observational cross sectional, descriptive, cohort study which included women with early-stage breast cancer treated at the Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela's Breast Cancer Unit .

We studied 45 patients with mean age at diagnosis of 57.7 years. Stage II was the most frequent stage followed closely by stage I, and the most common histological type was invasive ductal carcinoma, with the majority being ER-positive, PR-positive and HER2-negative, . Three patients presented pure anemia (6.7%), two of them moderate and one mild. None other cytopenia were diagnosed.

This study allowed us to know cytopenia prevalence among early stage breast cancer patients exposed to CT and or RT in the last ten years. Our results are in concordance with international reports.

Keywords: Breast cancer, Myelodysplastic syndrome, Acute Myeloid Leukemia, Radiotherapy, Chemotherapy, Cytopenia.

INTRODUCCIÓN

En Uruguay el cáncer de mama es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Aproximadamente se diagnostican por año 2000 mujeres con cáncer de mama, y fallecen anualmente 715 mujeres a causa de esta enfermedad, siendo esta la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el país. A nivel mundial Uruguay se encuentra entre los países con tasas más elevadas, 1 de cada 11 mujeres desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida. Estos datos revelan la importancia de este problema en salud. (1,2)

Su etiología es desconocida y probablemente multifactorial, dentro de su patogenia y la presentación clínica más habitual es la existencia de una masa indolora a nivel local.

Su diagnóstico se basa en tres pilares: valoración clínica, prueba de imagen y biopsia. El pronóstico se relaciona con el subtipo biológico y el estadio tumoral al diagnóstico. (3)

El tratamiento tiene un objetivo curativo en estadios tempranos y requiere de un abordaje multidisciplinario que debe ser discutido en forma permanente con la paciente.

El abordaje onco - específico se define en base a la edad de la paciente, las comorbilidades, Tamaño del tumor, Número de ganglios y Metástasis (TNM) y otros factores de riesgo para la recaída como el perfil biológico. (3,4)

Para el tratamiento del cáncer de mama, existen diversas modalidades terapéuticas, donde se destaca la cirugía y la radioterapia para el control locorregional de la enfermedad y la hormonoterapia y quimioterapia para reducir el riesgo de recaída a distancia. (3,4)

La quimioterapia adyuvante es uno de los tratamientos utilizados en el cáncer de mama en estadio precoz en pacientes con riesgo significativo de recaída, habiendo demostrado reducir significativamente el riesgo relativo de muerte por cáncer de mama en un 20-25%. Las drogas más utilizadas son adriamicina, taxanos y ciclofosfamida. (5,6)

La radioterapia adyuvante también reduce significativamente el riesgo de recurrencia local y la mortalidad por cáncer de mama. (7,8)

En pacientes con cirugía conservadora se reduce en un 50% el riesgo de recaída local a 10 años y el riesgo de muerte en un 16%. (7)

Los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloide aguda están asociados con la exposición a quimioterapia y radioterapia, y su ocurrencia aparece a los 5 a 10 años luego del tratamiento. En la literatura, la prevalencia reportada de estos es de 0,6 a 1,8%. (9)

La citopenia es la ausencia o disminución de alguna o de todas las líneas celulares presentes en la sangre provocada por alteraciones en la producción o destrucción de las mismas. Puede presentarse de forma aislada como monocitopenia o combinada como bi o pancitopenia. Se define neutropenia como la disminución del número absoluto de neutrófilos (segmentados y en cayado) en la sangre periférica.(10) El número normal de neutrófilos varía con la edad y la etnia, aceptándose como valores normales cifras de neutrófilos superiores a 1500/mL. Se define anemia como la hemoglobina (Hb) o hematocrito menor a dos derivaciones estándar por debajo de la media correspondiente para edad, sexo y estado fisiológico.(11) Para este trabajo se definirá como un valor de Hb menor a 11 g/dl. Se clasifica en leve (Hb 12-9 g/dl), moderada (Hb 9-7 g/dl), y severa (Hb < 7 g/dl). Para definir trombocitopenia se considerará un valor de plaquetas inferior a 100.000/mm³. (12)

En pacientes que han completado su tratamiento para el cáncer de mama, ya sea quimioterapia o radioterapia, hace tres años o más, la vigilancia de citopenias es crucial. Estas condiciones, como anemia, neutropenia y trombocitopenia, pueden ser efectos tardíos de estos tratamientos. La recuperación de la médula ósea puede verse comprometida a largo plazo, llevando a una persistencia de citopenias y aumentando el riesgo de complicaciones serias.

La importancia de este seguimiento radica en que las citopenias no solo afectan la calidad de vida por fatiga o riesgo de infecciones y sangrados, sino que también pueden ser indicativas de trastornos hematológicos más severos, como síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide aguda, relacionados con el daño a largo plazo en la médula ósea.(9,13) Por lo tanto, es esencial un monitoreo regular de las células sanguíneas en estas pacientes para una detección temprana y un manejo adecuado de estas complicaciones.

La etiología de las citopenias es multifactorial dentro de las causas se encuentran carencias nutricionales, infecciones, drogas, trastornos autoinmunes, enfermedades metabólicas, enfermedades hematológicas de tipo benigno o neoplásico. Dentro de las hemopatías malignas

en esta población interesan especialmente los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mieloide Aguda relacionados al tratamiento.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas) adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA). Es mayormente diagnosticado en poblaciones mayores de 70 años, siendo ésta la neoplasia hematológica más frecuente en este grupo de edad. (14,15)

El pronóstico de éstos pacientes varía ampliamente y depende de diversos factores de riesgo, entre los que caben destacar las alteraciones cromosómicas, el número de citopenias, el porcentaje de blastos en MO y la dependencia transfusional. (16)

El diagnóstico de SMD requiere datos clínicos, analíticos, cito morfológicos, inmunofenotípicos, histológicos, citogenéticos y moleculares. (16,17)

El tratamiento con QT y RT está asociado con alteraciones en las células de la médula ósea esto puede llevar a que los pacientes desarrollen SMD. La QT adyuvante está asociada a un pequeño pero significativo aumento del riesgo de desarrollar LMA y Síndrome mielodisplásico, se ha demostrado que este riesgo no está asociado al régimen de QT. Es importante resaltar que no todos los pacientes que sean sometidos a tratamientos con QT o RT van a desarrollar este tipo de patologías. Si no que el riesgo depende de varios factores como por ejemplo; los medicamentos utilizados, la dosis de los mismos, la edad de los pacientes, entre otros. (9,13)

OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar la prevalencia de citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama que recibieron tratamiento radioterápico y/o quimioterápico hasta hace 10 años.

Objetivo específicos

- Determinar el tipo y profundidad de las citopenia
- Determinar la etiología de la/s citopenia/s
- Evaluar la asociación entre el desarrollo de citopenias y el tratamiento oncoespecífico recibido.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal a partir del análisis de una base de datos anonimizada de mujeres que fueron asistidas en la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas.

Población

Se incluyeron en el estudio pacientes con antecedentes de cáncer de mama precoz tratadas con QT y/o RT en el Hospital de Clínicas que hayan finalizado el tratamiento hace 3 a 10 años.

La estrategia de selección de muestra fue por conveniencia.

Criterios de inclusión:

- Mujeres con antecedente de cáncer de mama en estadio precoz y libre de enfermedad actualmente.
- Tratadas hace más de 3 años y menos de 10 años con QT y/o RT.
- Mayores de 18 años.
- Que consientan en participar de este proyecto.

Criterios de exclusión:

- Cáncer metastásico.
- Menor de 18 años.

Variables a relevar

- Edad: variable cuantitativa continua, escala de razón.
- Edad al diagnóstico: variable cuantitativa continua, escala de razón.
- Estadio: variable cualitativa ordinal.
- Histología: variable cualitativa nominal (grado, tipo).
- Subtipo biológico: variable cualitativa nominal (receptores hormonales positivos y HER2 negativo; triple negativo; HER2 positivo).
- Estado menopáusico: variable cualitativa dicotómica (si/no/perdidos).
- Tratamiento oncológico: variable cualitativa nominal (quimioterapia/radioterapia).
- Plan de quimioterapia: variable cualitativa nominal (antraciclinas; taxanos; antraciclinas y taxanos; docetaxel y carboplatino).
- Dosis de radioterapia: variable cuantitativa continua.
- Número de ciclos de quimioterapia: variable cuantitativa discreta.
- Tiempo de fin del tratamiento: variable cuantitativa continua.
- Presencia de citopenia: variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tipo de citopenia: variable cualitativa nominal.

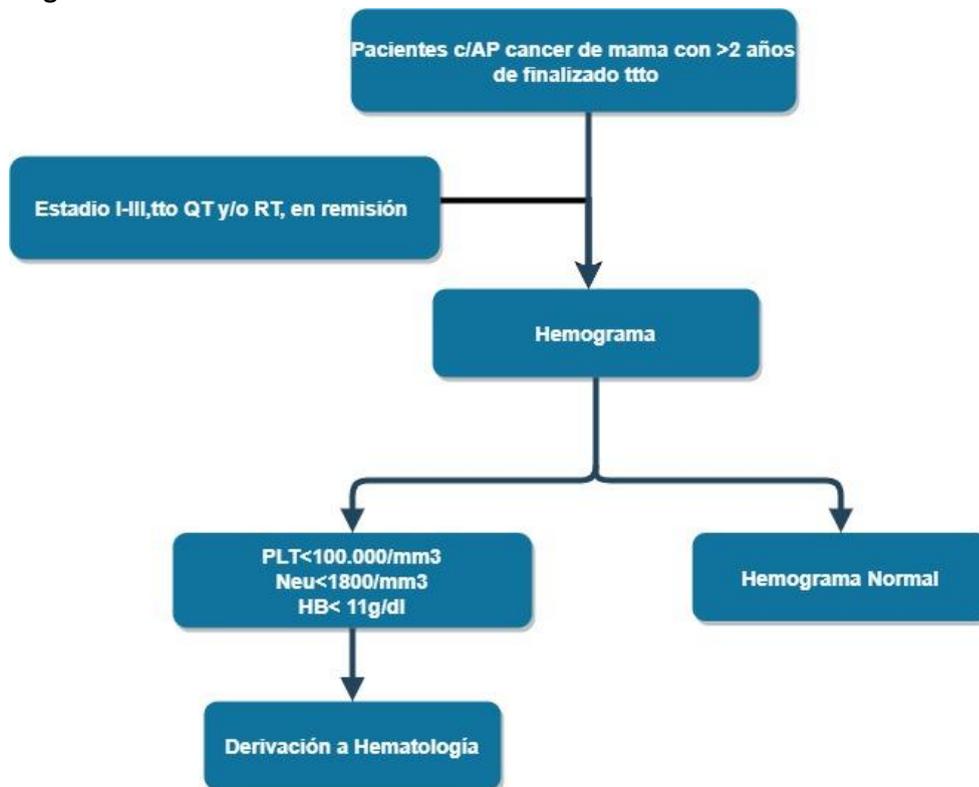
Estrategia de trabajo

Se abordaron presencialmente a las pacientes que asistieron por control a la Unidad de Mastología. Durante la entrevista se las invitó a participar de esta investigación de forma voluntaria, sin coacción ni retribución económica y se brindó un documento de consentimiento informado de forma escrita donde se detallaron los fines y las condiciones del estudio. Utilizando como fuente las historias clínicas y entrevistas de las pacientes que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado. Se elaboró una base de datos anónima.

Se incluyeron aquellos hemogramas que no contaban con más de 6 meses desde su extracción, además se recabaron diferentes características clínico-patológicas, entre ellas: tipo y duración de tratamiento oncológico (radioterapia y/o quimioterapia), drogas de quimioterapia utilizadas, y tiempo de finalizado el tratamiento.

Las pacientes que presentaron una citopenia definidas como hemoglobina menor a 11 g/dL, neutrófilos menores a 1500/mm³ y/o plaquetas por debajo de 100.000/mm³ fueron derivadas a una consulta en policlínica de hematología para el seguimiento correspondiente (ver figura 1 de anexos). El mismo podrá requerir de estudios diagnósticos adicionales como: metabolitos, función renal y hepática, serologías virales y estudios de médula ósea en un subgrupo de pacientes.

Figura 1



Análisis estadístico

Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se presentan numéricamente como medias o medianas según corresponda y su dispersión será representada mediante el desvío estándar o rango intercuartil.

Las variables cualitativas se presentan mediante tablas de distribución donde se indica el número de casos y frecuencia relativa (%).

Una consideración importante en este análisis estadístico es la decisión de no realizar estudios de asociación entre citopenias y variables relacionadas a enfermedad y tratamiento. Esta decisión se basó en el bajo número de pacientes con citopenias dentro de la muestra obtenida. Es fundamental entender cómo un tamaño de muestra reducido puede impactar la validez de los análisis de asociación.

En estudios estadísticos, un tamaño de muestra pequeño puede limitar significativamente el poder estadístico, es decir, la capacidad de detectar una verdadera asociación si realmente existe. Esto aumenta el riesgo de cometer un error de Tipo II (falso negativo), donde no se identifica una asociación real debido a la variabilidad de los datos y a la insuficiente cantidad de observaciones. Además, las estimaciones de efecto en muestras pequeñas pueden ser menos precisas y más susceptibles a variaciones aleatorias, lo que podría conducir a conclusiones erróneas.

Dado este contexto, cualquier intento de realizar análisis de asociación con nuestro actual tamaño de muestra correría el riesgo de ser estadísticamente insuficiente y, por lo tanto, potencialmente engañoso. Sin embargo, se reconoce la importancia de explorar posibles relaciones entre citopenias y factores de enfermedad y tratamiento.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Esta investigación se realizó teniendo en cuenta la normativa nacional vigente sobre investigaciones con seres humanos (Decreto N° 158/019), la Ley N° 18.331 de protección de datos personales y la Ley N° 18.335 de derechos y obligaciones de pacientes y usuarios de los servicios de salud.

Además de cumplir con las normativas éticas y legales, este estudio tiene un valor significativo en términos de su aporte a la medicina y la atención sanitaria. Al proporcionar datos epidemiológicos locales sobre citopenias en pacientes post-tratamiento de cáncer de mama, esta investigación contribuye a llenar un vacío en el conocimiento actual. Estos datos son fundamentales para entender mejor las consecuencias a largo plazo de los tratamientos contra el cáncer de mama y para informar decisiones clínicas futuras.

Este estudio también tiene el potencial de influir en el desarrollo de directrices para el seguimiento y manejo de pacientes después del tratamiento del cáncer de mama, especialmente en lo que respecta a la detección y tratamiento de citopenias. Así, no solo mejora nuestra comprensión de las complicaciones a largo plazo del tratamiento oncológico, sino que también contribuye a mejorar la calidad de vida de las pacientes, al permitir una intervención más temprana y efectiva en caso de detectarse problemas hematológicos.

Los resultados se publicarán de forma estadística. No se publicarán datos patronímicos ni ningún tipo de información que permita la identificación de las participantes de esta investigación. No se otorgarán beneficios personales por la participación en la investigación. En caso de detectarse alteraciones se realizará interconsulta con especialidad correspondiente para seguimiento.

El protocolo para esta investigación fue aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Esta investigación científica se realizó en marco de la evaluación de la Unidad Curricular N°27, “METODOLOGÍA CIENTÍFICA II” perteneciente a Carrera Doctor en Medicina, no cuenta con financiación externa.

Se declara como conflicto de interés la aprobación de curso.

RESULTADOS

En el análisis se incluyeron 45 pacientes de sexo femenino, mayores de edad, con antecedentes personales de cáncer de mama en estadios precoces, las mismas recibieron como parte del tratamiento QT y/o RT adyuvante y se encuentran actualmente libres de enfermedad .

Como muestra la tabla 1. La media de la edad actual de la población estudiada es de 65.8 ± 9.5 años. La media de la edad al diagnóstico fue 57.7 ± 9.9 años y con un pico de incidencia entre 56 y 75 años (figura 2). La media para el tiempo desde que se realizó el diagnóstico fue de 8.16 ± 2.8 años.

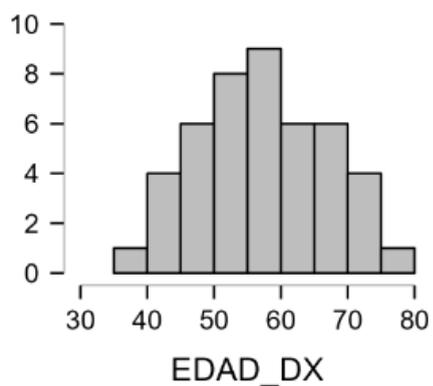


Figura 2. Histograma de edad al diagnóstico de la población

Tabla 1

Variables		N = 45 pacientes	
		Media \pm DE / Mediana \pm RIC	
Edad		65,8 \pm 9,5 años	
Edad al diagnóstico		57,7 \pm 9,9 años	
Estadio	Estadio I	n= 19	42,2%
	Estadio II	n= 20	44,4%
	Estadio III	n= 6	13,3%
Tiempo de tratamiento		6 \pm 5 meses	
Tiempo desde el diagnóstico		8,2 \pm 2,8 años	
HB		12,7 \pm 1,2 g/dL	
VCM		87,9 \pm 6,7 fL	
PLQ		239.533 \pm 75.335 /mm ³	
NEU		4.679 \pm 1.739 /mm ³	

El estadio más frecuente presentado entre la población fue el II con una frecuencia relativa del 44,4%, seguido del estadio I con un 42,4% y, finalmente el estadio III con un 13,3% como se observa en la figura 3.

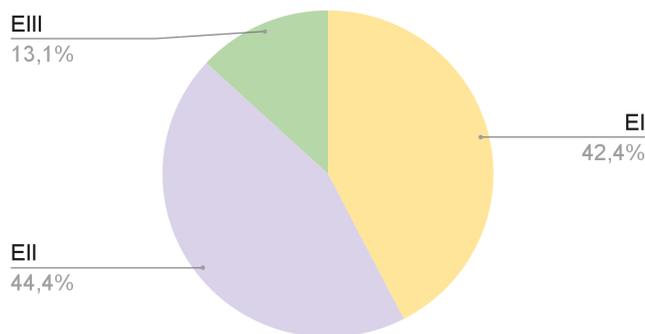


Figura 3. Estadíos de la enfermedad

Entre los tumores invasivos, el Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) tipo NOS fue el más común, con un 60% de los casos. En los tumores in situ, la variedad ductal también fue la más frecuente, representando el 4.4% de los casos.

El 82.2% de las pacientes tenían ambos receptores hormonales positivos, mientras que el 13.3% mostró receptores negativos. En los casos restantes, no se contaba con el dato. Respecto al receptor Her2, el 73.3% de las pacientes fueron negativas.

El tratamiento más común fue la combinación de QT + RT, utilizada en el 60% de los casos. La RT sola se aplicó en el 28.9% de los pacientes, mientras que solo la QT se usó en el 11.1% como se observa en la figura 4. Además, la mediana de la duración del tratamiento combinado de quimio y radioterapia fue de 8 ± 4 meses.

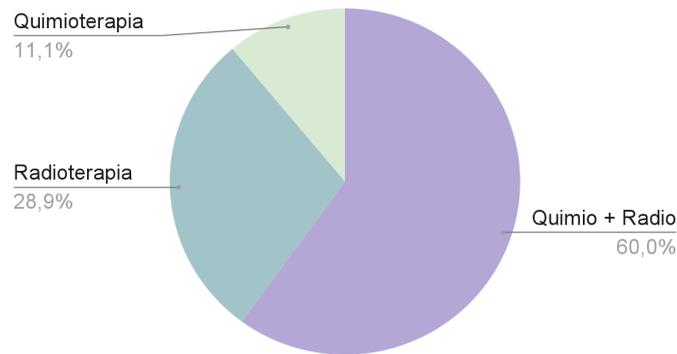


Figura 4. Tratamientos recibidos

En cuanto a los regímenes de quimioterapia, la combinación de antraciclinas y taxanos fue la más frecuente, utilizada en el 51.1% de los casos. El uso exclusivo de taxanos se dio en el 13.3%, seguido por antraciclinas solas en el 4.4%. La combinación de taxanos y carboplatino se utilizó en el 2.2% de los casos, como se observa en la figura 5.

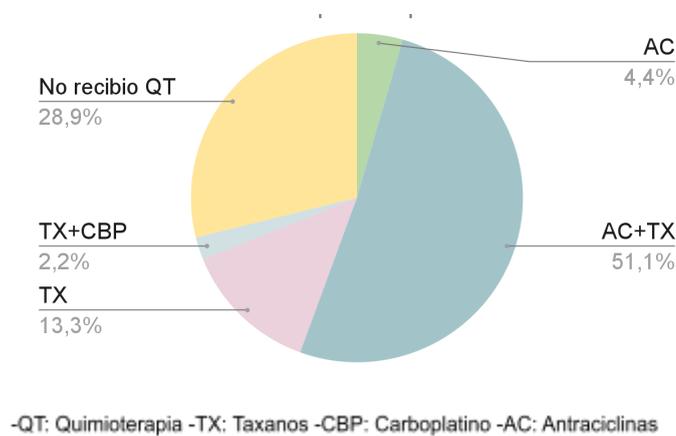


Figura 5. Regímenes de quimioterapia

De las 45 pacientes, el 28.9% recibieron exclusivamente radioterapia, con una dosis media de 60 ± 14 Gy. Un 60% de las pacientes recibió una combinación de quimioterapia y radioterapia, con una dosis media de radioterapia de 52 ± 15 Gy. El 11.2% restante fue tratado únicamente con quimioterapia.

El 80% de las pacientes recibió hormonoterapia y el 15,6 % recibió terapia biológica como parte del tratamiento mientras que el 84.4% no la recibió. Además, la mayoría, el 73.3%, no recibió tratamiento con factores estimulantes (G-CSF).

La FR de la presencia de citopenias fue de 6,7% (ver figura 6) de estas el 100% fueron anemias. Mientras que la ausencia de las mismas cuenta con una FR de 93,3%. En la tabla 2 se muestran las características de las pacientes con citopenias.

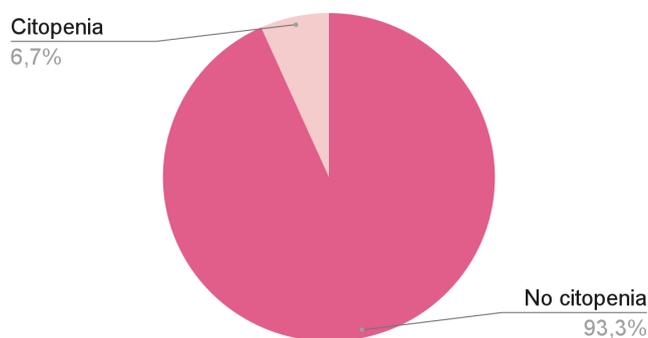


Figura 6. Prevalencia de citopenias

Con respecto a los hemogramas no alterados la media de hemoglobina (HB) fue de $12,9 \pm 0,9$ g/dl. El volumen corpuscular medio (VCM) tuvo una media de $88,6 \pm 5,8$ fL. La media de las plaquetas fue $230.952 \text{ uL} \pm 52.647 \text{ uL}$. En cuanto a la serie blanca la media de neutrófilos fue de $4635 \pm 1720 \text{ u/L}$.

De los hemogramas que presentaron citopenias la media de HB fue de $9,7 \text{ g/dL} \pm 0,4 \text{ g/dL}$. En cuanto a la media del VCM fue de $78,0 \text{ fL} \pm 12,5 \text{ fL}$. La media de la serie plaquetaria fue de $359.666/ \text{ uL} \pm 211.770 / \text{ uL}$. Por último la media de neutrófilos fue de $5.303 / \text{ uL} \pm 2.313 / \text{ uL}$

Tabla 2

	Características del paciente	Tratamiento recibido	Hemograma	Planteo etiológico
Paciente 1	Edad 73 Estadio I	AC + TX RT 66 GY Hace 14 años	Hb 9.5 g/dl GR 3.25/L VCM 90 fL ADE 15.80% Neu 2800 u/L Plaq 190.000 u/L	
Paciente 2	Edad 61 Estadio II	AC + TX RT 74 GY Hace 10 años	Hb 9.4 g/dl GR 3.73/L VCM 79 fL ADE 14.30% Neu 7360 u/L Plaq 597.000 u/L	Carcinomatosis peritoneal y Cáncer de ovario
Paciente 3	Edad 75 Estadio III	AC + TX RT 50 GY Hace 10 años	Hb 10.4 g/dl GR 5.35/L VCM 65 fL ADE 19.60% Neu 5750 u/L Plaq 292.000 u/L Ferritina normal con Índice de saturación de transferrina disminuido.	Ferropenia? Posible talasemia?

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en Uruguay y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. (1)

En cuanto al tratamiento, tiene un objetivo curativo en estadios tempranos y requiere de un abordaje multidisciplinario. (3)

Existen diversas modalidades terapéuticas, donde se destaca la cirugía y la radioterapia para el control locorregional de la enfermedad y la hormonoterapia, la terapia biológica y la quimioterapia para reducir el riesgo de diseminación a distancia. (3)

El tratamiento con quimio y/o radioterapia está asociado a alteraciones de las líneas celulares de la médula ósea, expresándose como citopenias. Esto puede llevar a que los pacientes desarrollen SMD. (14)

Según la bibliografía consultada, se estima que de 0.6 % a 1.8 % de pacientes tratadas por cáncer de mama desarrollarán SMD luego de 5 a 10 años post tratamiento. (18)

En la actualidad, en nuestro país, el seguimiento con hemograma seriado en pacientes con antecedentes de cáncer de mama no forma parte del algoritmo de seguimiento.

En el presente estudio de investigación, se evaluó la prevalencia de citopenias en un total de 45 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Según los datos obtenidos, en más de la mitad de las pacientes el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor, al igual que lo reportado en la literatura científica. (19)

Esta coherencia refuerza la representatividad de nuestra muestra y proporciona un contexto más sólido para interpretar los hallazgos relacionados con las citopenias.

La mediana de edad al diagnóstico en el presente estudio está en línea con lo reportado previamente a nivel nacional, lo que sugiere una consistencia en el perfil demográfico de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en nuestra región. Esto es relevante ya que la edad al diagnóstico puede influir en la selección del tratamiento y, por ende, en la incidencia de complicaciones como las citopenias.

Se encontró entre las pacientes de este estudio un pico de incidencia entre 56 y 75 años, el cual corresponde con el segundo pico de incidencia del cáncer de mama. Según la literatura, el mismo es bimodal, con un primer pico entre los 40-45 años y un segundo pico entre los 60-65 años. (20)

Un estudio previo realizado en Uruguay reportó que el 27 % de las pacientes incluidas presentó HER2 + y el 85 % de los cánceres eran positivos para receptores hormonales, mientras que en el presente estudio el 22.2 % de las pacientes presentó el receptor HER2 + y el 82.2 % de los cánceres fueron positivos para receptores hormonales (RE + y RP +), lo cual se asemeja a las cifras reportadas anteriormente. (21)

Cerca del 60 % de las pacientes presentaron el subtipo Luminal el cual corresponde a RE y RP + y HER2 -. El mismo es considerado el subtipo más común, y habitualmente cuando los receptores hormonales tienen alta expresión y hay un bajo índice de proliferación celular (Luminal A) es el subtipo menos agresivo, con un buen pronóstico y bajo grado histológico, y está asociado al incremento de la edad. (22)

En cuanto al tratamiento con quimio y/o radioterapia para el cáncer de mama, el mismo se personaliza según el tipo de cáncer, el estadio clínico en el momento del diagnóstico y el subtipo inmunohistoquímico.

Entre los fármacos más utilizados en la quimioterapia están las antraciclinas (adriamicina y doxorubicina), los taxanos (paclitaxel y docetaxel), antimetabolitos (5-fluoracilo) y alquilantes (ciclofosfamida). En la hormonoterapia, se utiliza tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa como anastrozol , letrozol o exemestano y para tumores HER2 +, se recurre a agentes biológicos como trastuzumab. (23,24)

De los 45 hemogramas analizados, se encontraron 3 hemogramas con alteraciones de la línea eritrocitaria, no se encontraron neutropenias, ni plaquetopenias, por lo tanto se definen como anemias puras.

De los 3 hemogramas alterados, dos de ellos presentaron anemia moderada y el otro leve. Dos de ellas son anemias microcíticas, una de ellas hipocrómica que se ha mantenido estable desde

el 2019, donde se destaca un bajo índice de saturación de transferrina, lo que sugiere patrón mixto. El otro caso de anemia microcítica se dió en una paciente en quien se constató recaída de su neoplasia y fallecimiento durante el curso de este estudio.

En cuanto a la anemia normocítica desconocemos la etiología. Para realizar un diagnóstico etiológico adecuado las pacientes fueron derivadas al equipo de hematología.

Como se comentó en metodología, el reducido n hizo que no fuera estadísticamente adecuado realizar estudios de asociaciones con factores de riesgo. Consideramos especialmente importante continuar esta línea de trabajo y plantear futuras investigaciones con tamaños de muestra mayores para abordar este aspecto. Este enfoque no solo fortalecerá la comprensión del impacto del tratamiento del cáncer de mama en la prevalencia de citopenias, sino que también guiará mejoras en el manejo y seguimiento de estas pacientes a largo plazo.

Fortalezas del trabajo

Las citopenias representan un problema potencial en pacientes con antecedentes de cáncer de mama expuestas a quimioterapia y radioterapia. Este constituye el primer trabajo que nos permitió conocer la prevalencia de citopenias en la población de pacientes con cáncer de mama asistidas en la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas. La identificación de estas pacientes y su posterior derivación a hematología es esencial para un enfoque integral del tratamiento del cáncer de mama, abarcando no solo la enfermedad en sí, sino también sus complicaciones a largo plazo. El diagnóstico y tratamiento oportuno de las citopenias son cruciales para mejorar la calidad de vida de las pacientes así como para realizar un diagnóstico precoz de otras complicaciones como las neoplasias mieloides secundarias.

Si bien se trata de un trabajo unicéntrico, el hecho que se haya realizado en la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas la cual funciona como un centro de referencia nacional que asiste a un número importante de pacientes anuales lo que lo hace una muestra significativa.

Nuestro estudio no solo aporta información de la situación actual, sino que también establece un fundamento para investigaciones futuras en esta área así como para modificaciones en las estrategias de seguimiento de los pacientes.

Limitaciones del estudio

El diseño transversal y el número de pacientes incluidos representa una importante limitante de este trabajo ya que no permitió por ejemplo evaluar la asociación de la incidencia de citopenias con potenciales factores de riesgo. Las dificultades en el contacto con las pacientes por pérdida de seguimiento, cambio de teléfono u otros problemas así como en la realización de hemogramas en un período de tiempo acotado llevó a que no fuese posible cumplir con el n de 100 n planteado inicialmente. Consideramos importante continuar esta línea de trabajo con el objetivo de estudiar una población mayor.

Estas limitaciones subrayan la necesidad de estrategias más efectivas para la captación y el seguimiento de pacientes en estudios futuros, así como la consideración de métodos alternativos para recopilar datos clínicos esenciales.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio contribuye al diagnóstico de situación respecto a las citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama en estadios tempranos asistidos en nuestra institución. Los resultados obtenidos están en línea con lo reportado en la literatura internacional, lo que refuerza la relevancia de nuestros hallazgos.

Si bien la evaluación de citopenias actualmente no es una práctica estándar en el seguimiento de pacientes con antecedentes de cáncer de mama, consideramos que esta puede ser una modificación a realizar en el futuro.

El abordaje desde una perspectiva interdisciplinaria es esencial al momento de diseñar estrategias asistenciales y para optimizar la calidad de vida en esta población de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer today [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Registro Nacional de Cáncer [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/categoria/Registro-Nacional-de-Cancer-14>
3. Fernández JÁ, Ozores PP, López VC, Mosquera AC, López RL. Cáncer de mama. Enfermedades Oncológicas IVMelanoma Cáncer Mama Tumores Ginecológicos. 1 de marzo de 2021;13(27):1506-17.
4. Cátedra de Oncología [Internet]. 2023 [citado 23 de mayo de 2023]. Pautas de Oncología Médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Disponible en: <https://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/publicaciones/pautas-de-oncologia-medica-para-el-diagnostico-tratamiento-sistemico-y-seguimiento/>
5. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1 de enero de 2005;365(9472):1687-717.
6. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The Lancet*. 6 de abril de 2019;393(10179):1440-52.
7. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*. 12 de noviembre de 2011;378(9804):1707-16.
8. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*. 1 de abril de 2009;27(10):1615-20.
9. Rosenstock AS, Niu J, Giordano SH, Zhao H, Wolff AC, Chavez-MacGregor M. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after adjuvant chemotherapy: A population-based study among older breast cancer patients. *Cancer*. 2018;124(5):899-906.
10. Neutropenia - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009503>
11. Anemia - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000740>
12. Thrombocytopenia - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68013921>
13. Godley LA, Larson RA. Therapy-Related Myeloid Leukemia. *Acute Myeloid Leuk*. 1 de agosto de 2008;35(4):418-29.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 de mayo de 2016;127(20):2391-405.
15. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. 1 de enero de 2016;91(1):76-89.
16. GESMD [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Guías SMD y LMMC. Disponible en: <https://www.gesmd.es/actividad-cientifica/guias-smd-y-lmmc-2/>
17. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 1 de noviembre de 2020;95(11):1399-420.
18. Petrone G, Gaulin C, Derkach A, Kishtagari A, Robson ME, Parameswaran R, et al. Routine

- clinical parameters and laboratory testing predict therapy-related myeloid neoplasms after treatment for breast cancer. *Haematologica*. 2023;108(1):161-70.
19. Tang Z, Ji Y, Min Y, Zhang X, Xu W, Zhao L, et al. Prognostic Factors and Models for Elderly (≥ 70 Years Old) Primary Operable Triple-Negative Breast Cancer: Analysis From the National Cancer Database. *Front Endocrinol*. 17 de marzo de 2022;13:856268.
 20. CANCER DE MAMA El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres uruguayas. Datos epidemiológicos de la [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:NCiiWGbwEJ:scholar.google.com/+tratamiento+de+cancer+de+mama+uruguay&hl=es&as_sdt=0,5
 21. Barrios E, Garau M, Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *An Fac Med*. julio de 2017;4(1):7-161.
 22. Godani N, Irigoyen V, Mastandrea V, Pérez D, Sciuto P. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama locorregionalmente precoz. 2015 [citado 3 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/18833>
 23. Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, Ferrero L, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Médica Urug*. septiembre de 2010;26(3):145-53.
 24. Camejo N, Amarillo D, Ceriani F, Manfrú L de L, Olea FD, Diaz M, et al. Características clinicopatológicas e índice de masa corporal en mujeres Uruguayas portadoras de cáncer de mama asistidas en el Hospital de Clínicas. *Rev Peru Investig En Salud*. 30 de septiembre de 2023;7(3):123-30.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela por abrir sus puertas para realizar esta investigación, así como también a las pacientes que accedieron a participar de la misma, en el marco de mejoras asistenciales a futuro. También agradecemos a los servicios de Oncología Clínica y Hematología, en particular a las Dras. Cecilia Castillo, Matilde Boada, Natalia Camejo y Sofía Grille, quienes siempre estuvieron ahí para ayudarnos y guiarnos en el camino. Por último agradecemos a todo el equipo docente de la unidad curricular que siempre estuvo a disposición.

ANEXOS

Inscripción de la investigación:

N° de registro en el Ministerio de Salud Pública **8271748**

Consentimiento informado:



Montevideo, __/__/__

PREVALENCIA DE CITOPENIAS EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. MANUEL QUINTELA EN EL PERIODO 2013 - 2023

Unidad Docente Asistencial de Oncología y Hematología del Hospital de Clínicas.

Inscripto en el MSP con el Nro:

Investigadores responsables: Dra. Matilde Boada, Dra. Sofía Grille, Dra. Cecilia Castillo, Dra. Natalia Camejo.

Este documento de Consentimiento Informado se dirige a pacientes con antecedentes de cáncer de mama que hayan recibido quimioterapia y/o radioterapia en un periodo de hasta 10 años y se las invita a participar de la investigación en función del estudio titulado:

Prevalencia de citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama tratadas con quimioterapia y/o radioterapia en el hospital de clínicas dr. manuel quintela en el periodo 2013 - 2023

Somos un grupo de estudiantes avanzados de la Facultad de Medicina que como requisito para la aprobación del ciclo Metodología Científica II estamos llevando a cabo el siguiente proyecto de investigación.

Estamos llevando a cabo un trabajo de investigación acerca de los resultados de exámenes de sangre en pacientes asistidas en la Unidad Docente Asistencial del Hospital de Clínicas, que hayan sido diagnosticadas con cáncer de mama y que hayan recibido quimioterapia y/o radioterapia en un período de hasta 10 años.

El propósito que persigue el estudio es el de conocer cuántas personas tienen alteraciones en los análisis de sangre luego de finalizado el tratamiento por su enfermedad, pretende generar datos epidemiológicos locales para la elaboración de estrategias de promoción y prevención en salud que apunten a mejorar la calidad asistencial y la calidad de vida.

La invitamos a formar parte de esta investigación y solicitamos acceso a los datos que se encuentran en su historia clínica, específicamente su edad y edad al diagnóstico, fecha de la última menstruación, resultados de estudios de sangre y anatomía patológica, tratamiento recibido como número de ciclos y plan de quimioterapia y/o radioterapia, y fecha de finalizado el tratamiento.

Es importante que entienda que nosotros no formamos parte del equipo tratante, sino de un equipo de investigación. De encontrar alguna anomalía en los estudios usted será derivada a especialistas para realizar un seguimiento adecuado. La información solicitada será utilizada de forma anónima y confidencial sin poder ser relacionada con los datos identificatorios de las participantes, nadie más tendrá acceso a sus datos.

Su participación en el estudio es voluntaria, no recibirá nada a cambio y puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento si usted así lo desea sin verse afectada su atención médica.

Los resultados obtenidos en el marco de esta investigación se publicarán para que las personas interesadas puedan acceder al conocimiento generado.

Si tiene alguna duda sobre el proyecto de investigación o su participación en él, puede contactarse con los siguientes investigadores: Dra. Matilde Boada 099741312

He leído este documento y estoy de acuerdo en participar de esta investigación. He tenido la oportunidad de preguntar sobre el mismo y se me han contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que puedo no participar sin que esto afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Entiendo que mis datos serán utilizados de forma anónima y protegida y que puedo retirarme en cualquier momento

Entiendo y acepto además que no recibiré ningún tipo de remuneración.

Nombre de la paciente _____ Cédula de la paciente _____

Nombre de la persona que recaba el consentimiento _____

Cédula de la persona que recaba el consentimiento _____

Firma de la persona que recaba el consentimiento _____

Consentimiento telefónico de información para el paciente

Proyecto:

Prevalencia de citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama tratadas con quimioterapia y/o radioterapia en el hospital de clínicas dr. manuel quintela en el periodo 2013 - 2023

Hola, mi nombre es (nombre del investigador que realiza la encuesta), soy estudiante de la carrera “Dr. en Medicina”, lo estoy llamando desde el Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

Estamos llevando a cabo un trabajo de investigación acerca de los resultados del examen de sangre en pacientes que hayan recibido quimioterapia y/o radioterapia en un período de hasta 10 años, que fueron asistidas en la Unidad Docente Asistencial del Hospital de Clínicas.

¿Su nombre y apellido son? (nombre y apellido de la paciente) y su cédula de identidad es (número de la cédula de identidad del paciente).

El nombre del proyecto de investigación es “Prevalencia de citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama tratadas con quimioterapia y/o radioterapia en el hospital de clínicas Dr. Manuel Quintela en el periodo 2013 - 2023”

En este estudio pueden participar las pacientes que como usted fueron diagnosticadas con cáncer de mama y asistidas en la Unidad.

Con esta llamada la invitamos a formar parte de esta investigación y solicitamos acceso a los datos que se encuentran en su historia clínica, específicamente su edad y edad al diagnóstico, fecha de la última menstruación, resultados de estudios de sangre y anatomía patológica, tratamiento recibido como número de ciclos y plan de quimioterapia y/o radioterapia, y fecha de finalizado el tratamiento.

Su participación en el estudio es voluntaria, no recibirá nada a cambio y puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento si usted así lo desea sin verse afectada su atención médica.

Usted podrá tener acceso a los resultados del estudio una vez que los mismos sean publicados.

La información solicitada será utilizada de forma anónima y confidencial sin poder ser relacionada con los datos identificatorios de las participantes.

Es importante que entienda que nosotros no formamos parte del equipo tratante, sino de un equipo de investigación. De encontrar alguna anomalía en los estudios usted será derivada a especialistas para realizar un seguimiento adecuado.

Consentimiento informado para las participantes

Proyecto: prevalencia de citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama tratadas con quimioterapia y/o radioterapia en el hospital de clínicas Dr. Manuel Quintela en el periodo 2013-2023.

Montevideo, __/__/____

Se me explicó en forma telefónica y clara acerca del proyecto. He tenido la oportunidad de preguntar sobre el mismo y se me han contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que puedo no participar de la investigación sin que esto afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

No recibiré ningún tipo de remuneración.

Nombre de la paciente _____ Cédula de la paciente _____

Nombre de la persona que recaba el consentimiento _____

Cédula de la persona que recaba el consentimiento _____

Firma de la persona que recaba el consentimiento _____