

## Citopenias post tratamiento de cáncer de mama

FLORENCIA DE LOS SANTOS<sup>(1)</sup>, LUCÍA MENDOZA<sup>(1)</sup>, PATRICIA PÉREZ<sup>(1)</sup>, JORGE FRANCISCO RAMOS<sup>(1)</sup>, MARÍA LAURA RAMOS<sup>(1)</sup>, WILLIAM RILEY<sup>(1)</sup>  
MATILDE BOADA<sup>(2)</sup>, NATALIA CAMEJO<sup>(3)</sup>, CECILIA CASTILLO<sup>(3)</sup>, SOFÍA GRILLE<sup>(2)</sup>

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

La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

(2) Unidad Académica de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

(3) Cátedra de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Contacto: Matilde Boada.

Unidad Académica de Hematología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Av. Italia SN. 11600.

Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: boadamatilde@gmail.com.

Ciclo de Metodología Científica II 2023, Grupo 74.

### RESUMEN

En Uruguay, el cáncer de mama es el más frecuente y principal causa de muerte por cáncer en mujeres. El aumento de sobrevida por avances terapéuticos de los últimos años hace que tomen relevancia las complicaciones a largo plazo. Síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda están asociados con la exposición a quimioterapia y radioterapia 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 radioterapia y/o quimioterapia 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, y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor, de los cuales la mayoría fueron RE +, RP + y HER2 -. La única citopenia diagnosticada fue anemia pura en 3 pacientes (6,7%), dos moderadas y una leve. Este trabajo permitió conocer la prevalencia de citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama en estadio precoz expuestas a quimioterapia y/o radioterapia en los últimos 10 años. Los valores hallados se encuentran en concordancia a lo reportado internacionalmente. *Palabras clave:* Cáncer de mama, Síndrome mielodisplásico, Leucemia Mieloide Aguda, Radioterapia, Quimioterapia, Citopenia

### ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer and the leading cause of cancer-related mortality in women in Uruguay. 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 chemotherapy and radiotherapy in the last ten years. Our results are in concordance with international reports. *Key words:* Breast cancer, Myelodysplastic syndrome, Acute Myeloid Leukemia, Radiotherapy, Chemotherapy, Cytopenia

## INTRODUCCIÓN

En Uruguay el cáncer de mama (CM) es el más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Aproximadamente se diagnostican 2000 mujeres por año y fallecen anualmente 715 a causa de esta enfermedad. Se estima que 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. Para el tratamiento del CM, existen diversas modalidades terapéuticas, donde se destaca la cirugía y la radioterapia (RT) para el control locorregional de la enfermedad y la hormonoterapia y quimioterapia (QT) para reducir el riesgo de metastasis a distancia<sup>(3, 4)</sup>. Los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloide aguda están asociados con la exposición a QT y RT por daño en la médula ósea, su ocurrencia aparece de 5 a 10 años luego del tratamiento. En la literatura, la prevalencia reportada de estos es de 0,6 a 1,8%<sup>(9)</sup>. La vigilancia de citopenias en pacientes expuestas a QT y/o RT es crucial ya que los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea. Se caracteriza 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<sup>(14, 15)</sup>. 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. El diagnóstico de SMD requiere datos clínicos, analíticos, cito morfológicos, inmunofenotípicos, histológicos, citogenéticos y moleculares<sup>(16, 17)</sup>. 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<sup>(9, 13)</sup>.

## 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. Que hayan consentido participar de éste proyecto.
- Tratadas hace más de 3 años y menos de 10 años con QT y/o RT.
- Mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Cáncer metastásico.
- Menor de 18 años.

## 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. Las pacientes que presentaron una citopenia definidas como hemoglobina menor a 11 g/dL, neutrófilos menores a 1500/mm<sup>3</sup> y/o plaquetas por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup> fueron derivadas a una consulta en policlínica de hematología para el seguimiento correspondiente (ver **Figura 1** de **Anexos**).

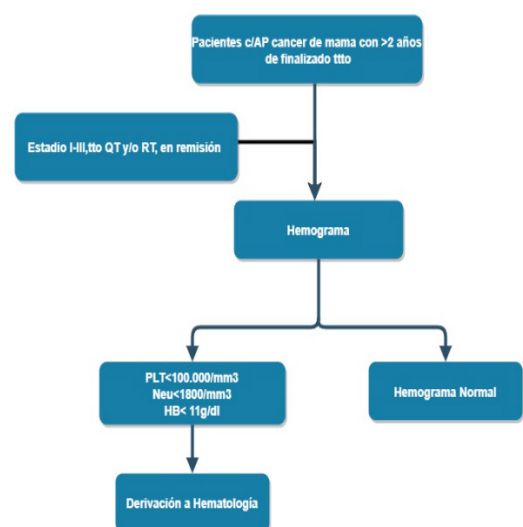


Figura 1  
Fuente: elaboración propia

## 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 (%). En este análisis estadístico se decidió 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.

**CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

Esta investigación se realizó conforme a 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. El protocolo de esta investigación fue aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, y las pacientes firmaron un consentimiento informado para asegurar su participación voluntaria y el uso confidencial de sus datos.

**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 es  $65,8 \pm 9,5$  años. La media de la edad al diagnóstico fue  $57,7 \pm 9,9$  años, con un pico de incidencia entre 56-75 años (**Figura 1**). La media para el tiempo desde que se realizó el diagnóstico fue  $8,16 \pm 2,8$  años.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la población

| Variables                   |             | N = 45 pacientes                  |       |
|-----------------------------|-------------|-----------------------------------|-------|
|                             |             | Media ± DE / Mediana ± RIC        |       |
| Edad                        |             | 65,8 ± 9,5 años                   |       |
| Edad al diagnóstico         |             | 57,7 ± 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 ± 5 meses                       |       |
| Tiempo desde el diagnóstico |             | 8,2 ± 2,8 años                    |       |
| HB                          |             | 12,7 ± 1,2 g/dL                   |       |
| VCM                         |             | 87,9 ± 6,7 fL                     |       |
| PLQ                         |             | 239.533 ± 75.335 /mm <sup>3</sup> |       |
| NEU                         |             | 4.679 ± 1.739 /mm <sup>3</sup>    |       |

Fuente: elaboración propia

El estadio más frecuente fue el II, con una frecuencia relativa de 44,4%, seguido del estadio I con 42,4%, y finalmente el estadio III con 13,1% como se observa en la **Figura 2**.

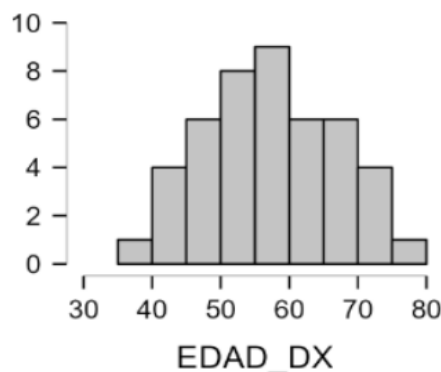


Figura 2. Histograma de edad al diagnóstico de la población  
Fuente: elaboración propia

Entre los tumores invasivos, el Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) fue el más común, en 60% de los casos. De los tumores in situ, la variedad ductal también fue la más frecuente, representando 4,4% de los casos.

El 82,2% de las pacientes tenían receptores hormonales positivos, mientras que 13,3% mostró receptores negativos. El resto se desconoce.

Respecto al receptor Her2, 73,3% de las pacientes fueron negativas.

El tratamiento más común fue la combinación de QT + RT, utilizada en 60% de los casos. La RT sola se aplicó en 28,9% de los pacientes, mientras que la QT sola se usó en 11,1%, como se observa en la **Figura 3**. La mediana de la duración del tratamiento combinado de quimio y radioterapia fue de  $8 \pm 4$  meses.

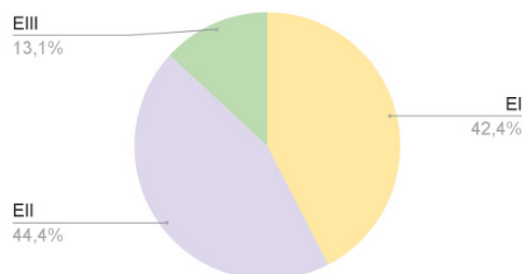


Figura 3. Estadios de la enfermedad  
Fuente: elaboración propia

En cuanto a los regímenes de quimioterapia, la combinación de antraciclinas y taxanos fue la más frecuente, utilizada en 51,1% de los casos. El uso exclusivo de taxanos se dio en 13,3%, seguido por antraciclinas que constituyen al 4,4%. La combinación de taxanos y carboplatino se utilizó en 2,2% de los casos, como se observa en la **Figura 4**.

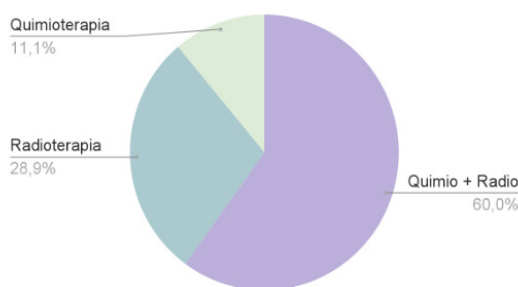


Figura 4. Tratamientos recibidos  
Fuente: elaboración propia

De las 45 pacientes, 28,9% recibieron exclusivamente radioterapia, con una mediana de dosis de 60,0 Gy con un RIC 13,4 Gy. 60% de las pacientes recibió una combinación de quimioterapia y radioterapia, con una mediana de dosis de radioterapia de 52,0 Gy con un RIC 16,0 Gy. El 11,2% restante fue tratado únicamente con quimioterapia.

El 80% de las pacientes recibió hormonoterapia y 15,6 % recibió terapia biológica como parte del tratamiento, mientras que 84,4% no la recibió y un 73,3% no recibió tratamiento con factores estimulantes (G-CSF).

La FR de la presencia de citopenias fue 6,7% (ver Figura 5), de estas, 100% fueron anemias. 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.

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

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

Tabla 2. Reporte de casos

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

Fuente: elaboración propia

## DISCUSIÓN

Según la bibliografía, se estima que 0,6-1,8% de las pacientes tratadas por cáncer de mama desarrollarán síndrome mielodisplásico a los 5-10 años del tratamiento<sup>(18)</sup>. En el presente estudio de investigación se evaluó la prevalencia de citopenias en 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<sup>(19)</sup>. 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 concuerda con lo reportado a nivel nacional, esto 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 citopenias. Se encontró en este estudio un pico de incidencia entre 56 y 75 años. 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<sup>(20)</sup>. Un estudio previo realizado en Uruguay reportó que 27% de las pacientes presentó HER2 + y 85% receptores hormonales positivos, mientras que en el presente estudio 22,2% presentó HER2 + y 82,2% receptores hormonales positivos (RE + y RP +), lo cual se asemeja a las cifras reportadas anteriormente<sup>(21)</sup>. Cerca del 60% presentaron el subtipo Luminal, el cual corresponde a RE y RP + y HER2 -. El mismo es considerado el subtipo más común. Habitualmente cuando los receptores hormonales tienen alta expresión y hay bajo índice de proliferación celular (Luminal A) es el subtipo menos agresivo, con buen pronóstico y bajo grado histológico, y está asociado al incremento de la edad<sup>(22)</sup>.

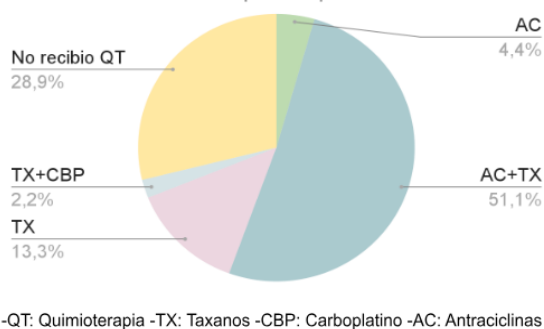


Figura 5. Regímenes de quimioterapia  
Fuente: elaboración propia

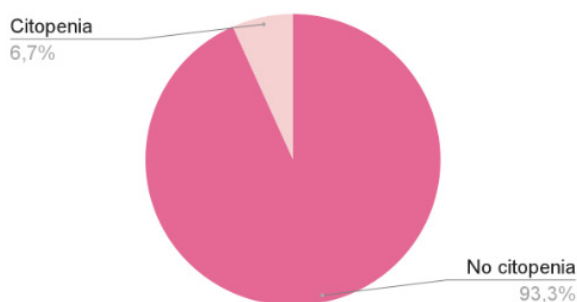


Figura 6. Prevalencia de citopenias  
Fuente: elaboración propia

En cuanto al tratamiento con quimio y/o radioterapia, se personaliza según el tipo de cáncer, el estadio clínico al diagnóstico y el subtipo inmunohistoquímico. Entre los fármacos más utilizados en quimioterapia están antraciclinas (adriamicina y doxorrubicina), taxanos (paclitaxel y docetaxel), antimetabolitos (5-fluoracilo) y alquilantes (ciclofosfamida). En hormonoterapia se utiliza tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas como anastrozol, letrozol o exemestano. Para tumores HER2 + se recurre a agentes biológicos como trastuzumab<sup>(23, 24)</sup>. De los 45 hemogramas analizados, se encontraron 3 hemogramas con alteraciones de la línea eritrocitaria, no se encontraron neutropenias, ni plaquetopenias, siendo 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 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. Desconocemos la etiología de la anemia normocítica. Para realizar un diagnóstico etiológico adecuado las pacientes fueron derivadas al equipo de hematología. Comosecomentóen metodología, el reducido 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 muestrales 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.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio proporciona una contribución valiosa al diagnóstico de la situación de las citopenias en pacientes con antecedentes de cáncer de mama en estadios tempranos asistidos en nuestra institución. Los resultados obtenidos están en consonancia con lo reportado en la literatura internacional, lo que refuerza la relevancia y validez de nuestros hallazgos. Aunque la evaluación de citopenias no es actualmente una práctica estándar en el seguimiento de pacientes con antecedentes de cáncer de mama, consideramos que la inclusión de este monitoreo podría ser una modificación beneficiosa para el futuro. La detección temprana y el manejo adecuado de las citopenias pueden mejorar significativamente la calidad de vida de estas pacientes y prevenir complicaciones hematológicas graves. Es esencial abordar esta problemática desde una perspectiva interdisciplinaria al diseñar estrategias asistenciales, integrando los conocimientos y habilidades de oncólogos, hematólogos

y otros profesionales de la salud. Esto permitirá optimizar el cuidado y seguimiento de las pacientes, asegurando un enfoque integral que contemple tanto el tratamiento del cáncer como la gestión de sus posibles complicaciones a largo plazo.

## 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 Sofa 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.

## 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 ( $\geq 70$  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:NCliIWGbWbEJ:scholar.google.com/+tratamiento+de+cancer+de+mama+uruguay&hl=es&as\\_sdt=0,5](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:NCliIWGbWbEJ: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.