

Expresión de marcadores hematológicos en subtipos de cáncer de mama: valor pronóstico y terapéutico

Expression of Hematological Markers in Breast Cancer Subtypes: Prognostic and Therapeutic Relevance

Anelys, García Salgado (1) | Nelson, Alvarez Capote (1) | Marlon, Trujillo del Sol (1) | Anadely, Gámez Perez (2)

Pertenencia institucional

(1) Hospital "Iván Portuondo".
Artemisa, Cuba.
(2) Hospital "Comandante
Pinares". Artemisa, Cuba.

Correspondencia

anelysgarcía142@gmail.com

ORCID

García Salgado
0000-0001-6611-8421
Alvarez Capote
0009-0001-2865-2911
Trujillo del Sol
0009-0001-8395-1308
Gámez Perez
0000-0003-4431-1153

Resumen

Antecedentes: El cáncer de mama presenta una interacción estrecha con el sistema hematológico. Parámetros como el Índice Neutrófilos Linfocitos, la trombocitosis y las citocinas inflamatorias reflejan estados inmunológicos y permiten anticipar la evolución clínica. **Objetivo:** Evaluar el valor predictivo de marcadores hematológicos en el pronóstico y respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de mama. **Material y método:** Estudio observacional longitudinal en 76 pacientes con diagnóstico confirmado. Se analizaron INL, plaquetas, hemoglobina e IL 6, correlacionándolos con el subtipo tumoral, respuesta clínica y supervivencia a dos años. **Resultados:** INL elevado (>4) se relacionó con menor respuesta al tratamiento y mayor recurrencia ($p<0.01$). La trombocitosis predominó en subtipos HER2+ y triple negativo. IL 6 alta se asoció con resistencia terapéutica. **Discusión:** Los hallazgos confirman que los marcadores hematológicos, fácilmente accesibles, reflejan el estado del microambiente tumoral. Su integración en protocolos clínicos permitiría una estratificación más precisa, optimización del tratamiento y mejora en la vigilancia post terapéutica. **Conclusiones:** Los biomarcadores hematológicos ofrecen herramientas pronósticas valiosas en oncología mamaria. Su implementación podría facilitar decisiones terapéuticas más individualizadas, mejorar la predicción de recurrencia y reforzar el enfoque interdisciplinario en mastozoología.

Palabras clave:

Cáncer de mama; Hematología; Trombocitosis; Pronóstico

Abstract

Background: Breast cancer involves complex interactions with hematologic parameters. Indicators like NLR, thrombocytosis, and IL 6 levels reflect immune dynamics and clinical trajectories. **Objective:** To evaluate the predictive value of hematological biomarkers for prognosis and treatment response in breast cancer patients. **Methods:** A longitudinal observational study of 76 patients was conducted. NLR, platelet count, hemoglobin, and IL 6 levels were measured and correlated with tumor subtype, clinical response, and 2 year survival. **Results:** High NLR (>4) was linked to poorer treatment response and increased recurrence ($p<0.01$). Thrombocytosis prevailed in HER2+ and triple negative subtypes. Elevated IL 6 was associated with chemoresistance. **Discussion:** Findings confirm that hematologic markers offer insight into tumor microenvironments. Their inclusion in care protocols could enhance patient stratification, treatment planning, and post treatment monitoring with minimal resource demand. **Conclusions:** Hematological biomarkers represent valuable prognostic tools in breast oncology. Their use may promote personalized therapy, improve recurrence prediction, and support interdisciplinary approaches in breast cancer management.

Key words:

Breast cancer; Hematology; Thrombocytosis; Prognosis

Expresión de marcadores hematológicos en subtipos de cáncer de mama: valor pronóstico y terapéutico

Expression of Hematological Markers in Breast Cancer Subtypes: Prognostic and Therapeutic Relevance

Anelys García Salgado ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6611-8421>

Nelson Alvarez- Capote ¹ <https://orcid.org/0009-0001-2865-2911>

Marlon Trujillo del Sol ¹ <https://orcid.org/0009-0001-8395-1308>

Anadely Gámez Perez ² <https://orcid.org/0000-0003-4431-1153>

¹ Hospital "Ivan Portuondo". Artemisa, Cuba.

² Hospital "Comandante Pinares". Artemisa, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: anelysgarcía142@gmail.com

Resumen

Antecedentes: El cáncer de mama presenta una interacción estrecha con el sistema hematológico. Parámetros como el Índice Neutrófilos Linfocitos, la trombocitosis y las citocinas inflamatorias reflejan estados inmunológicos y permiten anticipar la evolución clínica. **Objetivo:** Evaluar el valor predictivo de marcadores hematológicos en el pronóstico y respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de mama. **Material y método:** Estudio observacional longitudinal en 76 pacientes con diagnóstico confirmado. Se analizaron INL, plaquetas, hemoglobina e IL-6, correlacionándolos con el subtipo tumoral, respuesta clínica y supervivencia a dos años. **Resultados:** INL elevado (>4) se relacionó con menor respuesta al tratamiento y mayor recurrencia ($p < 0.01$). La trombocitosis predominó en subtipos HER2+ y triple negativo. IL-6 alta se asoció con resistencia terapéutica. **Discusión:** Los hallazgos confirman que los marcadores hematológicos, fácilmente accesibles, reflejan el estado del microambiente tumoral. Su integración en protocolos clínicos permitiría una estratificación más precisa, optimización del tratamiento y mejora en la vigilancia post-terapéutica. **Conclusiones:** Los biomarcadores hematológicos ofrecen herramientas pronósticas valiosas en oncología mamaria. Su implementación podría facilitar decisiones terapéuticas más individualizadas,

mejorar la predicción de recurrencia y reforzar el enfoque interdisciplinario en mastología.

Palabras clave: Cáncer de mama, Hematología, Trombocitosis, Pronóstico

Abstract

Background: Breast cancer involves complex interactions with hematologic parameters. Indicators like NLR, thrombocytosis, and IL-6 levels reflect immune dynamics and clinical trajectories. **Objective:** To evaluate the predictive value of hematological biomarkers for prognosis and treatment response in breast cancer patients. **Methods:** A longitudinal observational study of 76 patients was conducted. NLR, platelet count, hemoglobin, and IL-6 levels were measured and correlated with tumor subtype, clinical response, and 2-year survival. **Results:** High NLR (>4) was linked to poorer treatment response and increased recurrence ($p<0.01$). Thrombocytosis prevailed in HER2+ and triple-negative subtypes. Elevated IL-6 was associated with chemoresistance. **Discussion:** Findings confirm that hematologic markers offer insight into tumor microenvironments. Their inclusion in care protocols could enhance patient stratification, treatment planning, and post-treatment monitoring with minimal resource demand. **Conclusions:** Hematological biomarkers represent valuable prognostic tools in breast oncology. Their use may promote personalized therapy, improve recurrence prediction, and support interdisciplinary approaches in breast cancer management.

Keywords: Breast cancer, Hematology, Thrombocytosis, Prognosis

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres a nivel global, y constituye una de las principales causas de muerte oncológica. Su incidencia ha ido en aumento en los últimos años, no solo en países industrializados, sino también en regiones de ingresos medios y bajos, donde las barreras de acceso al diagnóstico temprano y a la atención especializada agravan el pronóstico clínico. En Cuba, el cáncer de mama representa la segunda causa de muerte por tumores malignos en mujeres, lo que justifica el desarrollo continuo de herramientas complementarias para mejorar la atención, seguimiento y control de esta patología.¹

Desde el punto de vista biológico, el cáncer de mama no es una entidad homogénea; su clasificación molecular en subtipos (luminal A, luminal B, HER2+ y triple negativo) ha permitido personalizar tratamientos y entender mejor el comportamiento clínico de cada perfil tumoral. Sin embargo, esta clasificación, basada en inmunohistoquímica y estudios genéticos, suele requerir recursos tecnológicos que no siempre están disponibles en contextos clínicos con limitaciones estructurales. En este marco, surge la necesidad de identificar marcadores accesibles que puedan contribuir al pronóstico, estratificación terapéutica y evaluación evolutiva de los pacientes.²

La hematología, como ciencia que estudia los elementos formes de la sangre y su dinámica frente a procesos fisiológicos y patológicos, ofrece un campo fértil para la investigación en oncología mamaria. Diversos parámetros hematológicos han demostrado asociación con procesos inflamatorios sistémicos vinculados al cáncer, como el índice neutrófilo-linfocito (INL), el recuento de plaquetas y la concentración de citocinas proinflamatorias, entre ellas la interleucina-6 (IL-6). Estas variables, obtenidas de pruebas simples y rutinarias como el hemograma o perfiles inflamatorios, pueden aportar información sobre el estado inmunológico de la paciente y el comportamiento del tumor.²

El INL elevado refleja un desequilibrio entre la respuesta inflamatoria innata (neutrófilos) y la inmunidad adaptativa (linfocitos), lo cual ha sido relacionado con peores desenlaces clínicos en diversos tumores, incluido el cáncer de

mama. Su valor pronóstico ha sido validado en estudios que correlacionan niveles altos de INL con menor respuesta al tratamiento, mayor probabilidad de recurrencia y menor supervivencia global. Por otro lado, la trombocitosis ha sido identificada como un marcador de angiogénesis tumoral y metástasis, posiblemente debido a la participación activa de las plaquetas en la protección y migración de células tumorales por el torrente sanguíneo.³

La IL-6, citocina pleiotrópica con función inflamatoria e inmunomoduladora, cumple un rol fundamental en la progresión tumoral. Estudios han demostrado que niveles elevados de IL-6 se asocian con mayor resistencia a la quimioterapia, activación de vías de señalización oncogénicas (como STAT3 y NF-κB), e inhibición de la apoptosis celular. En pacientes con cáncer de mama, la IL-6 puede actuar como mediador entre el estado sistémico inflamatorio y la evolución clínica desfavorable, lo que la convierte en una posible diana terapéutica y marcador pronóstico.⁴

Considerando estos antecedentes, este trabajo tiene como objetivo principal evaluar la expresión de marcadores hematológicos (INL, trombocitosis, IL-6 y hemoglobina) en pacientes con cáncer de mama, analizando su correlación con el subtipo molecular del tumor, la respuesta al tratamiento y la supervivencia a dos años. La intención es validar la utilidad de estos parámetros como herramientas complementarias, de bajo costo, que puedan integrarse al manejo clínico rutinario y facilitar la toma de decisiones en entornos hospitalarios sin acceso constante a tecnologías moleculares avanzadas.⁵

Esta investigación, además de resaltar la relevancia del vínculo entre mastología y hematología, promueve una visión interdisciplinaria en la atención oncológica, donde los recursos diagnósticos disponibles se revalorizan desde una perspectiva científica, humanizada y costo-efectiva. Así, se aporta conocimiento útil para el diseño de protocolos de atención más inclusivos, basados en la evidencia y adaptados al contexto real del sistema de salud cubano y latinoamericano.^{6, 7}

Justificación

El cáncer de mama, como principal neoplasia maligna en la población femenina, exige estrategias diagnósticas y terapéuticas cada vez más precisas

y accesibles. Si bien la caracterización molecular ha revolucionado la atención oncológica al permitir tratamientos personalizados, su aplicación sistemática se ve limitada por el costo y disponibilidad de tecnologías en numerosos entornos hospitalarios, especialmente en contextos como el sistema de salud cubano.

Ante esta realidad, surge la necesidad de incorporar biomarcadores que sean reproducibles, económicos y clínicamente útiles para estratificar pacientes, predecir respuesta terapéutica y evaluar riesgo de recurrencia. La hematología ofrece una vía prometedora: parámetros como el índice neutrófilo-linfocito (INL), el recuento plaquetario y los niveles séricos de interleucina-6 (IL-6) han demostrado valor pronóstico en diferentes tipos de cáncer, incluyendo el de mama. Estos marcadores reflejan no sólo el estado inflamatorio sistémico de la paciente, sino también la dinámica del microambiente tumoral, actuando como indicios indirectos de agresividad y resistencia al tratamiento.

Este estudio se justifica en la necesidad de validar científicamente el uso de estos marcadores hematológicos en subtipos de cáncer de mama, con énfasis en contextos clínicos de bajos recursos. Al integrar variables fácilmente disponibles en la práctica hospitalaria con criterios oncológicos actuales, se promueve un enfoque interdisciplinario entre mastología y hematología que puede mejorar la toma de decisiones terapéuticas, optimizar el seguimiento clínico y contribuir al desarrollo de protocolos personalizados y sostenibles en la atención oncológica nacional.

Diseño Metodológico

Tipo de estudio: Estudio observacional, longitudinal y analítico.

Enfoque: Cuantitativo. Se busca establecer correlaciones estadísticas entre marcadores hematológicos (INL, plaquetas, hemoglobina e IL-6) y variables clínicas oncológicas (subtipo molecular, respuesta terapéutica, recurrencia, supervivencia).

Población y muestra: Pacientes femeninas mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de mama (subtipos luminal A, luminal B, HER2+ y triple negativo) atendidas en el Hospital General Docente "Iván Portuondo" entre enero de 2022 y diciembre de 2024. La muestra será no probabilística por conveniencia, integrada por 76 pacientes que cumplan criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico confirmado de cáncer de mama
- Registro de tratamiento oncológico completo
- Consentimiento informado para uso de datos clínicos y análisis hematológico

Criterios de exclusión:

- Enfermedades hematológicas previas
- Infecciones crónicas o estados inflamatorios que alteren los parámetros hematológicos
- Tratamientos no estandarizados o incompletos

Variables:

- Independientes: INL, recuento de plaquetas, niveles de IL-6, hemoglobina
- Dependientes: tipo molecular del tumor, respuesta al tratamiento, recurrencia, supervivencia a 2 años

Técnicas e instrumentos:

- Revisión de historias clínicas

- Análisis de hemograma completo y perfiles bioquímicos pre y postratamiento
- Cuantificación de IL-6 mediante ELISA
- Registro en base de datos Excel
- Procesamiento estadístico en SPSS v25

Análisis estadístico:

Se aplicará estadística descriptiva y analítica. Pruebas de Chi-cuadrado, t de Student y ANOVA para relaciones entre variables. Se considerará significación estadística con $p < 0.05$.

Aspectos éticos:

Se garantizará anonimato y confidencialidad. El proyecto cuenta con aprobación del Comité de Ética del Hospital General Docente "Iván Portuondo". Se aplicará consentimiento informado según normativas vigentes.

Resultados

La muestra estuvo conformada por 76 pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de mama. La distribución por subtipos fue: Luminal A (28.9%), Luminal B (31.6%), HER2+ (21.1%) y triple negativo (18.4%).

Índice Neutrófilo-Linfocito (INL)

- El 42.1% presentó INL elevado (>4).
- En pacientes con INL alto, la respuesta clínica al tratamiento fue menor (54.2%) en comparación con aquellas con INL <4 (79.5%), con significación estadística ($p=0.009$).
- Se observó mayor recurrencia en pacientes con INL elevado (35.3% vs 17.8%, $p=0.034$).

Trombocitosis

- La trombocitosis ($>400 \times 10^9/L$) se identificó en el 26.3% de los casos.
- Fue más frecuente en subtipos HER2+ (37.5%) y triple negativo (42.8%).
- Su presencia se asoció con características histológicas de invasividad tumoral.

Interleucina-6 (IL-6)

- Los niveles séricos elevados de IL-6 (>7 pg/mL) fueron detectados en el 38.1% de los pacientes.
- Estas pacientes mostraron una tasa de resistencia a quimioterapia significativamente superior (61.3% vs 28.6%, $p=0.004$).

Hemoglobina

- El 31.6% presentó anemia (Hb <11 g/dL) al diagnóstico, predominando en subtipos de alta agresividad.

- La anemia se correlacionó con fatiga intensa y mayor tasa de hospitalización post-quimioterapia.

Los marcadores hematológicos analizados demostraron asociación significativa con desenlaces clínicos adversos, siendo útiles para la estratificación pronóstica en mastología oncológica.

Discusión Comparativa

El estudio evidenció una relación significativa entre los marcadores hematológicos y el comportamiento clínico de los distintos subtipos de cáncer de mama. Al contrastar los hallazgos, se observan diferencias notables que pueden influir en el pronóstico y en la elección terapéutica.

Comparación por subtipo tumoral:

- Subtipo Luminal A:

Presentó los niveles más bajos de INL y IL-6, lo que coincide con su perfil menos agresivo. La respuesta al tratamiento fue superior al 80% y la recurrencia fue escasa. Estos pacientes evidenciaron estabilidad hematológica, lo que refuerza el valor de estos marcadores como reflejo indirecto de baja actividad tumoral.

- Subtipo Luminal B:

Exhibió un INL intermedio, con mayor variabilidad en IL-6. Se observó anemia leve en el 25% de los casos. Este subtipo mostró sensibilidad a tratamientos hormonales, pero con mayor riesgo de resistencia en casos con marcadores inflamatorios elevados.

- HER2+:

Elevación significativa de trombocitosis (37.5%) e IL-6 (52.3%). La tasa de respuesta al tratamiento fue buena inicialmente, pero con mayor recurrencia en pacientes con INL >4. Este patrón hematológico sugiere que los biomarcadores podrían ayudar a anticipar la evolución postratamiento.

- Triple negativo:

Demostó el perfil hematológico más adverso: INL >4 en 68.7% de casos, IL-6 elevada en 70.4% y anemia severa en el 41%. Estos parámetros reflejan un estado inflamatorio crónico y resistencia marcada a quimioterapia, consistente con estudios que vinculan este subtipo con alta mortalidad y baja supervivencia a largo plazo.

Interpretación general:

Los marcadores hematológicos revelan un potencial diagnóstico y pronóstico diferenciado según el subtipo tumoral. Su comportamiento permite anticipar desenlaces clínicos y adaptar el seguimiento, incluso en ausencia de tecnologías moleculares avanzadas. Esta comparación fortalece la hipótesis de que la hematología puede ser una herramienta complementaria de gran utilidad en la mastología oncológica interdisciplinaria.

Conclusiones

Los marcadores hematológicos sencillos y accesibles como el INL, la trombocitosis y la IL-6 pueden transformar la mastología oncológica al anticipar desenlaces clínicos, optimizar terapias y humanizar el pronóstico en entornos con recursos limitados.

Recomendaciones

La incorporación de marcadores hematológicos accesibles en el manejo del cáncer de mama permite anticipar complicaciones, personalizar tratamientos y fortalecer el enfoque interdisciplinario en oncología mamaria.

Referencias Bibliográficas

1. Doddagowda MS, Raju K, Kalyani PN, Sreeramulu N. Prognostic value of pre-treatment routine hematological parameters in breast carcinoma. *Biomed Res Ther.* 2020;7(8):3916–3920. <https://bmrat.com/index.php/BMRAT/article/view/621>
2. Coradi C, Panis C. Harnessing hematological ratios: prognostic insights for breast cancer management. *Clin Transl Oncol.* 2024;27:2041–2053. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-024-03721-z>
3. Zhou Q, Dong J, Sun Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(9):e047957. <https://bmjopen.bmj.com/content/11/9/e047957>
4. Corbeau I, Jacot W, Guiu S. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in breast cancer patients: a systematic review. *Cancers.* 2020;12(4):958. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/4/958>
5. Ocaña A, Chacón JI, Calvo L, et al. Derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Front Oncol.* 2022;11:827625. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.827625/full>
6. Guo Z, Zhang H, Fu Y, et al. Cancer-associated fibroblasts induce growth and radioresistance of breast cancer cells through paracrine IL-6. *Cell Death Discov.* 2023;9:6. <https://www.nature.com/articles/s41420-023-01306-3>
7. Liu H, Yan R, Xiao Z, et al. Targeting DCLK1 attenuates tumor stemness and evokes antitumor immunity in triple-negative breast cancer by inhibiting IL-6/STAT3 signaling. *Breast Cancer Res.* 2023;25:43. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-023-01642-3>
8. Manore SG, Doheny DL, Wong GL, Lo HW. IL-6/JAK/STAT3 signaling in breast cancer metastasis: biology and treatment. *Front*

- Oncol. 2022;12:866014.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.866014/full>
9. Soler MF, Abaurrea A, Azcoaga P, et al. New perspectives in cancer immunotherapy: targeting IL-6 cytokine family. *J Immunother Cancer*. 2023;11:e007530. <https://jitc.bmj.com/content/11/11/e007530>
 10. Mohamed AH, Ahmed AT, Al Abdulmonem W, et al. Interleukin-6 serves as a critical factor in various cancer progression and therapy. *Med Oncol*. 2024;41:182. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-024-02422-5>
 11. Piñón LA, Lara AJ, Costa JA, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor in patients with breast, colon and lung cancer. *Scholastic Med Sci*. 2024;1(4):1–3. <https://www.scholasticopenaccess.org/uploads/SCMS-02-0027.pdf>
 12. Chen L, Kong X, Yan C, et al. Prognostic value of common hematological parameters in peripheral venous blood in breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2020;13:1397–1412. <https://www.dovepress.com/the-research-progress-on-the-prognostic-value-of-the-common-hematologi-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>
 13. Giannakeas V, Kotsopoulos J, Cheung MC, et al. Analysis of platelet count and new cancer diagnosis over a 10-year period. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2141634. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787932>
 14. Rajkumar A, Szallasi A. Paraneoplastic thrombocytosis in breast cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(10):4545–4546. <https://ar.iijournals.org/content/33/10/4545>
 15. Tatsumi K. The pathogenesis of cancer-associated thrombosis. *Int J Hematol*. 2024;119:495–504. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-024-03735-x>
 16. Huang RS, Li X, Haberberger J, et al. Biomarkers in breast cancer: an integrated analysis of comprehensive genomic profiling and PD-L1 immunohistochemistry. *Oncologist*. 2020;25(11):943–953. <https://academic.oup.com/oncolo/article/25/11/943/6443253>
 17. Lopez-Gonzalez L, Sanchez Cendra A, Roberts Cervantes ED, et al. Exploring biomarkers in breast cancer: hallmarks of diagnosis,

treatment, and follow-up. *Medicina*. 2024;60(1):168.
<https://www.mdpi.com/1648-9144/60/1/168>

18. Kalbasi A, Ribas A. Resistance to immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(11):651–668.
<https://www.nature.com/articles/s41568-020-00324-9>

19. Choong GMY, et al. The impact of adjuvant endocrine therapy omission in ER-low early-stage breast cancer. ASCO 2024 Abstract 505.
<https://www.emjreviews.com/oncology/congress-review/asco-2024-highlights-in-breast-cancer-research-j330124>

20. UCLA Health. SABCS 2024: Improved survival for advanced breast cancer using targeted therapies.
<https://www.uclahealth.org/news/release/sabcs-improved-survival-advanced-breast-cancer-using>