

Los biomarcadores como factores pronósticos de cáncer de mama a través de un análisis implicativo *a posteriori*

Biomarkers as prediction factors of breast cancer by means of a *posteriori* implicative analysis

Dra. Nelsa María Sagaró del Campo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1964-8830>

Dra. C. Larisa Zamora Matamoros² <https://orcid.org/0000-0003-2210-0806>

Dra. Milka Tanya Bartutis Bonne³ <https://orcid.org/0000-0002-7474-354X>

¹Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

²Universidad de Oriente. Santiago de Cuba, Cuba.

³Hospital Oncológico Docente Provincial Conrado Benítez García, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: nelsa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los biomarcadores son sustancias que se encuentran aumentadas en el organismo si existen tumores. Para demostrar cómo influyen en la mortalidad es necesario un estudio analítico donde se imbriquen técnicas estadísticas como el análisis estadístico implicativo.

Objetivos: Determinar la influencia de los biomarcadores como factores pronósticos de mortalidad por cáncer de mama y demostrar la validez del análisis *a posteriori* como etapa en la metodología de aplicación del análisis estadístico implicativo.

Métodos: Se realizó un estudio analítico de casos y controles de 75 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama, atendidas en el Hospital Oncológico Docente Provincial Conrado Benítez García de Santiago de Cuba, en el período de 2014 a 2019. Se siguieron las etapas previstas para aplicar esta forma de análisis y se obtuvieron el grafo implicativo y los árboles de similaridad y cohesión.

Resultados: Se verificó que la relación entre los biomarcadores y las pacientes vivas se debió al subtipo luminal B. Asimismo, en la metarregla que incluye a las fallecidas se imbricó el subtipo luminal B, mientras que el subtipo luminal A formaba parte de dicha metarregla; los demás subtipos no formaron reglas con ningún otro factor.

Conclusiones: Se demostró la necesidad y la importancia de la etapa de análisis *a posteriori*, donde se confirma la existencia de algunos factores pronósticos y se desechan otros antes encontrados.

Palabras clave: biomarcadores; cáncer de mama; pronóstico; análisis estadístico implicativo; análisis estadístico *a posteriori*.

ABSTRACT

Introduction: Biomarkers are substances that are increased in the organism if tumors exist. To demonstrate how they influence in the mortality it is necessary an analytic study where statistical techniques are involved as the implicative statistical analysis.

Objectives: To determine the influence of biomarkers as prediction factors of mortality due to breast cancer and to demonstrate the validity of *a posteriori* analysis as a phase in the methodology of the implicative statistical analysis implementation.

Methods: A cases and controls analytic study of 75 patients older than 18 years with clinical and histological diagnosis of breast cancer was carried out, they were assisted in Conrado Benítez García Teaching Provincial Cancer Hospital in Santiago de Cuba, from 2014 to 2019. The foreseen phases were followed to implement this form of analysis and the implicative grapho and the similarity and cohesion trees were obtained.

Results: It was verified that the relationship between the biomarkers and the alive patients was due to B luminal subtype. Also, in the meta-rules that includes dead women, B luminal subtype was involved, while the A luminal subtype was part of this meta-rule; the other subtypes didn't form rules with any other factor.

Conclusions: The necessity and importance of the *a posteriori* analysis phase was demonstrated, where the existence of some prediction factors was confirmed and others found before were rejected.

Key words: biomarkers; breast cancer; prognosis; implicative statistical analysis; *posteriori* statistical analysis.

Recibido: 30/01/2020

Aprobado: 03/02/2020

Introducción

Los marcadores tumorales o biomarcadores son sustancias que se encuentran aumentadas en el organismo, que pueden ser producidas por un tumor o por el propio organismo en respuesta al tumor y que, aun cuando no garantizan el diagnóstico al no ser específicas, sí guían en el pronóstico. Por otro lado, los biomarcadores pautan el tipo de tratamiento y permiten clasificar a la paciente en subtipos moleculares, con lo cual se proporciona una mejor visión del pronóstico.^(1,2,3)

Aunque existe un inmenso grupo de biomarcadores y algunos de ellos todavía se encuentran en estudio,⁽⁴⁾ los mejor establecidos para el pronóstico son los receptores de hormonas, el HER2 y el Ki67; en especial el Ki67 alto es característico de las variedades más invasivas, en correspondencia con la mayor proliferación celular.

Para demostrar cómo influyen estos factores en la mortalidad, es necesario un estudio analítico donde se imbriquen técnicas estadísticas. Al respecto, en este trabajo se propone una metodología basada en el análisis estadístico implicativo; técnica multivariada del conjunto de datos empleada con éxito en la didáctica de la matemática y que posee características que posibilitan su empleo en los estudios de causalidad en las ciencias médicas.⁽⁵⁾

Así, para la correcta aplicación del análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en medicina se creó una metodología que consta de ocho etapas, de las cuales la sexta es el análisis *a posteriori*, que se lleva a cabo una vez concluida la interpretación de los resultados del análisis principal. La última parte de esta interpretación está dada por la identificación de los sujetos típicos y contributivos, responsables de la formación de las reglas.

Una vez identificados estos sujetos, el investigador, de acuerdo con la regla o las reglas que llamen su interés, continuará el análisis, retornando a la segunda etapa de transformación de los datos, ya que en este nuevo análisis se deberán definir nuevas variables que evidencien qué rasgo tienen en común los sujetos típicos o contributivos que no se tuvieron en cuenta en el primer análisis, los cuales son los responsables de las reglas formadas; o sea, que este nuevo análisis debe ayudar a esclarecer las relaciones encontradas entre los supuestos factores causales; por ejemplo, si todos los sujetos típicos son de procedencia urbana, sería correcto considerar como nueva variable la procedencia: urbana o rural, lo cual pudiera explicar la supuesta influencia de algunas relaciones en los resultados y que sería, además, según el criterio de las autoras de esta investigación, una forma para la identificación de variables confusoras. De tal modo, para definir las variables que se incluirán en este nuevo análisis, sería de utilidad consultar a expertos.

Por tanto, los objetivos establecidos fueron determinar la influencia de los biomarcadores como factores pronóstico de mortalidad por cáncer de mama y, con ello, demostrar la utilidad del análisis *a posteriori*, como etapa en la metodología propuesta.

El presente estudio corresponde al análisis *a posteriori* en la identificación de factores pronósticos de la mortalidad por cáncer de mama, donde resultó de interés, para sus investigadoras, concluida la etapa del análisis principal, la regla que plantea que las pacientes con biomarcadores coinciden con las vivas. Como en el análisis principal no se tuvieron en cuenta otros detalles relacionados con los biomarcadores, se determinó que, en esta etapa, a partir de los sujetos típicos que los poseían, se debían recoger nuevos datos al respecto.

Métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles de féminas mayores de 18 años con diagnóstico clínico e histológico de cáncer de mama, atendidas en el Hospital Oncológico Docente Provincial Conrado Benítez García de Santiago de Cuba, en el período de 2014 a 2019.

La muestra se conformó por un total de 75 pacientes (46 casos y 29 controles) a partir del conjunto de datos de un análisis estadístico implicativo previo, donde

fueron identificados como “sujetos típicos” aquellos responsables de la formación de la regla R_1 : (Biomarca \Leftrightarrow Viva), que significa que todas las pacientes en quienes se determinaron los biomarcadores están vivas (siempre que se obtuvo el resultado) y que fue una relación de equivalencia entre ambas variables, formada con el máximo nivel de cohesión. Se seleccionó dicha regla por ser la única que involucra a los biomarcadores (identificados en el estudio como factores de buen pronóstico) y a las pacientes vivas.

Fue realizado un análisis implicativo *a posteriori*, donde se consideraron los resultados de la técnica de inmunohistoquímica para los receptores hormonales de estrógeno y progesterona, la sobreexpresión del HER2 y el Ki67, y se definieron nuevas variables dicotómicas que permitieron clasificar a los sujetos, según dichos resultados, en los subtipos moleculares siguientes:

- Luminal A: receptores de hormonas positivos intensos y HER2 positivos.
- Luminal B: receptores de hormonas positivos moderados o bajos, con HER2 positivo y Ki67 bajo o HER2 negativo y Ki67 alto.
- HER2: receptores de hormonas negativos y HER2 positivo.
- Triple negativo: ambos receptores de hormonas y HER2 negativos.

Además, se tuvo en cuenta el Ki67 como una variable independiente y se definió como alto o bajo, tomando en consideración como punto de corte 20 %.

Al retomar el análisis con las nuevas variables, solo se incluyeron los factores pronósticos con significación estadística en el análisis principal, que fueron la metástasis, la infiltración ganglionar, el tamaño tumoral y la quimioterapia.

La recolección del dato primario se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de todas las integrantes del estudio y de los informes del Departamento de Anatomía Patológica.

Se siguieron las etapas previstas para aplicar esta forma de análisis y se obtuvieron el grafo implicativo y los árboles de similaridad y de cohesión.⁽⁶⁾

Se empleó como procesador estadístico el CHIC 5.0, para obtener el modelo basado en el análisis estadístico implicativo, así como los gráficos ilustrativos de la técnica.

Resultados

La mayoría de las pacientes responsables de la formación de la regla que relaciona a los biomarcadores con las féminas vivas correspondieron al subtipo molecular luminal A o al B (64,0 %) y la menor cantidad al subtipo HER2 (aproximadamente 3,0 %). Se apreció que los subtipos moleculares estuvieron distribuidos entre las pacientes vivas y las fallecidas, y en estos no existió asociación significativa. El Ki67 resultó estar por encima del punto de corte establecido en solo 8 pacientes (tabla).

Tabla. Pacientes “típicas para la regla biomarcadores → Viva” según subtipo molecular

Subtipo molecular	Fallecidas		Vivas		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Luminal A	11	23,9	3	10,3	14	18,7
Luminal B	19	41,3	15	51,7	34	45,3
HER2	1	2,2	1	3,4	2	2,7
Triple negativo	15	32,6	10	34,5	25	33,3
Total	46	61,3	29	38,7	75	100,0

Fuente: informes de Anatomía Patológica p=0,305*

*G de razón de verosimilitud con la unión de la 3ra. y 4ta. filas

En la figura 1 se muestra la similaridad de las féminas vivas con los subtipos luminal B y HER2, mientras que en las fallecidas se asociaron el triple negativo y, a muy bajo nivel, el luminal A. El subtipo Ki67 positivo no tuvo similaridad con ningún otro factor.

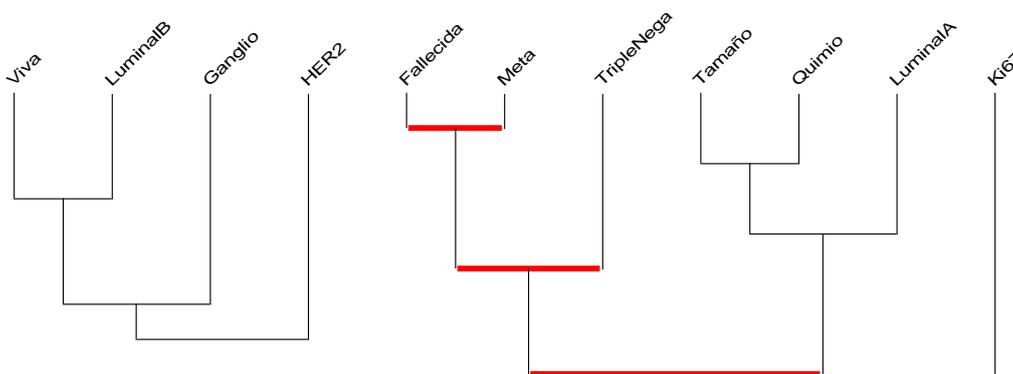


Fig. 1. Árbol de similaridad

Se verificó que la relación antes demostrada entre los biomarcadores y las pacientes vivas se debió principalmente al subtipo luminal B (fig. 2); de igual

forma, al desglosar los biomarcadores según el tipo molecular, desapareció la relación entre las vivas y cualquiera de los subtipos. En la metarregla que incluye a las fallecidas se imbricó el subtipo luminal B, pues el subtipo luminal A formaba parte de dicha metarregla. Los demás subtipos no formaron reglas con ningún otro factor.

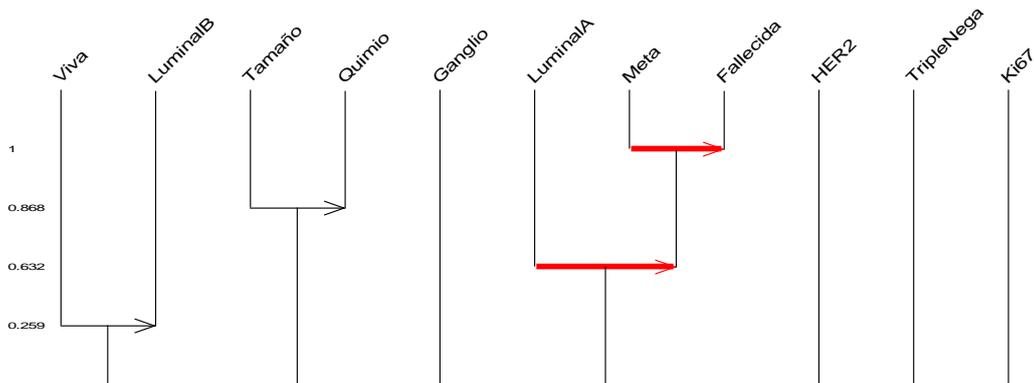


Fig. 2. Árbol cohesitivo

En la figura 3 se expone la formación de varios caminos: uno que parte del subtipo triple negativo que lleva a la metástasis y, finalmente, a fallecer (C1), otro que parte del subtipo negativo y se bifurca hacia la metástasis y a fallecer (C2) o hacia el tamaño tumoral que lleva a la quimioterapia (C3) y, por último, un camino que indica que las pacientes vivas correspondían al subtipo luminal B, con una intensidad implicativa de 60. No hubo relación directa entre la quimioterapia y los subtipos moleculares.

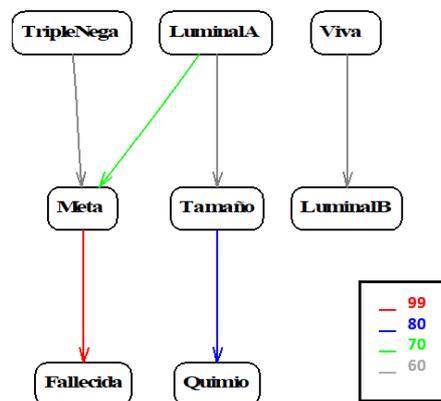


Fig. 3. Grafo implicativo

Al elaborar los grafos implicativos en modo de cono para los factores de mal pronóstico (A) y de buen pronóstico (B), se comprobó que la metástasis y el subtipo luminal A fueron los factores pronósticos desfavorables, mientras que el subtipo luminal B resultó ser un factor de buen pronóstico (fig. 4). El subtipo luminal A, como se aprecia por la línea discontinua, es un factor que incide de manera indirecta y, como ya se observó en el grafo implicativo anterior, lo hace a través de la metástasis. No resultaron implicados en el pronóstico el subtipo HER2 ni el triple negativo y, aunque en el análisis principal la quimioterapia constituyó un factor de mal pronóstico, al incluirse los subtipos moleculares esta no se reveló como factor pronóstico.

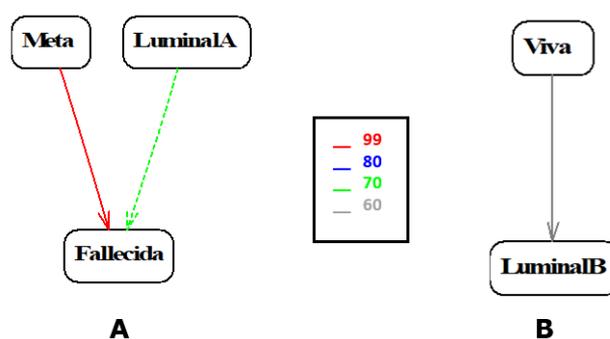


Fig. 4. Grafos implicativos en modo de cono

A: para los factores de mal pronóstico

B: para los factores de buen pronóstico

Discusión

Los resultados de este estudio coincidieron con lo planteado por Arroyo Yustos *et al.*⁽⁷⁾ quienes manifiestan que los subtipos tumorales más frecuentes son el luminal A y el B (aproximadamente 70 % de los casos), en los cuales los marcadores receptores hormonales de estrógeno y progesterona son positivos, lo que indica mejor probabilidad de respuesta a un tratamiento hormonal y mejor pronóstico en general, sobre todo en el caso del luminal A. Sin embargo, no se concordó con los hallazgos de Martín *et al.*⁽⁸⁾ ni de Tao *et al.*⁽⁹⁾ quienes aseveran que entre 18 y 20 % de los casos tiene una sobreexpresión del receptor HER2 y el restante 15 % son tumores del tipo triple negativo; estos últimos con peor pronóstico, ya que la única opción es la quimioterapia con un agente específico.

Contrario a lo obtenido por estos autores,^(8,9) en la presente investigación el luminal A fue el que se relacionó con las fallecidas; no obstante, se coincidió con ellos en que el luminal B permitió la supervivencia de las pacientes y en que el triple negativo llevó al fallecimiento de manera indirecta. En la bibliografía⁽¹⁰⁾ se plantea que los tipos triple negativo y HER-2 son los de peor pronóstico.

Por otra parte, la serie de Hashmi *et al*⁽¹¹⁾ mostró una asociación muy significativa entre el Ki67 y las variedades histológica y molecular; por el contrario de lo hallado en este estudio, en el que dicho biomarcador no se relacionó con ninguno de los factores investigados. Esta discrepancia podría estar relacionada con el punto de corte seleccionado; precisamente en este artículo se menciona la inconsistencia que existe al definir el valor de corte. Al respecto, Díez González⁽¹²⁾ refiere, en su tesis doctoral, acerca de la necesidad de la estandarización de estos valores.

Panal Cusati *et al*⁽¹³⁾ encontraron asociación del Ki67 con el tamaño tumoral y refirieron el mal pronóstico y la buena respuesta a la quimioterapia de sus portadores; sin embargo, aunque en el presente estudio se tuvieron en cuenta esas tres variables, no se obtuvo ningún tipo de relación a los niveles de implicación analizados.

En esta investigación existió relación entre los subtipos luminal A y triple negativo y la metástasis, que llevó al fallecimiento, lo que coincidió con el estudio de Won Woo *et al*,⁽¹⁴⁾ los que hallaron cambios en los biomarcadores relacionados con las metástasis, con un importante valor pronóstico.

Se concluyó que los nuevos hallazgos evidencian la necesidad e importancia de la etapa de análisis *a posteriori*, donde se confirma la existencia de algunos factores pronósticos y se desechan otros antes encontrados, con lo cual se corroboran las hipótesis formuladas previamente a la investigación o no.

La frecuencia de los subtipos encontrados, así como la evolución de los casos coincidieron parcialmente con lo que ocurre en la práctica médica, por lo que se sugiere extender este tipo de estudio a una muestra mayor y a nuevos conjuntos de variables.

Referencias bibliográficas

1. Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores tumorales. Rev Clín Med Fam. 2016 [citado 20/06/2019];9(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006
2. Daniels B, Kiely BE, Tang M, Tervonen H, Pearson SA. Trastuzumab use in older patients with HER2-positive metastatic breast cancer: outcomes and treatment patterns in a whole-of-population Australian cohort (2003–2015). BMC Cancer 2019 [citado 10/10/2019];19(1):909. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6740010/>
3. Healey MA, Hirko KA, Beck AH, Collins LC, Schnitt SJ, Eliassen AH, et al. Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study. Breast Cancer Res Treat. 2017 [citado 20/06/2019];166(2):613–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4421-3>
4. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. Breast Cancer Res. 2004 [citado 21/06/2019];6(3):109-18. Disponible en: <http://breast-cancer-research.com/content/6/3/109>
5. Sagaró-del-Campo N, Zamora-Matamoros L. Análisis estadístico implicativo versus Regresión logística binaria para el estudio de la causalidad en salud. MULTIMED. 2019 [citado 11/12/2019];23(6):1416-40. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1435>
6. Sagaró-del-Campo NM, Zamora-Matamoros L. ¿Cómo aplicar el análisis estadístico implicativo en los estudios de causalidad en salud? Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2020 [citado 26/01/2020];45(1). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1960>
7. Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. Medicine. 2017 [citado 10/10/2019];12(34):2011-23. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-cancer-mama-articulo-S0304541217301282>
8. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. Arbor. 2015 [citado 10/10/2019];191(773):234. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3004>

9. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Morphological and Molecular Classification of Breast Tumors Cell Biochem Biophys 2015;72:333–8.
10. Arnedo Franco G. Análisis de sobrevida relacionada con factores pronósticos en mujeres con cáncer de mama tratadas en un Centro Cancerológico de la ciudad de Barranquilla 2011-2016 [tesis de maestría]. Barranquilla; Universidad del Norte; 2018 [citado 20/10/2019]. Disponible en: <http://manglar.uninorte.edu.co/handle/10584/8123>
11. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. BMC Res Notes. 2019 [citado 20/10/2019];12:605. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4653-x>
12. Díez González L. Estudio de factores biológicos implicados en el pronóstico de cáncer de mama mediante meta-análisis de datos publicados [tesis doctoral]. Albacete: Universidad de Castilla-La Mancha; 2015 [citado 20/10/2019]. Disponible en: <https://ruidera.uclm.es/xmlui/handle/10578/7116?show=full>
13. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, de Santiago Garcia FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. Rev Senol Patol Mamar. 2014 [citado 20/10/2019];27(4):163-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2014.07.005>
14. Won Woo J, Ri Chung Y, Ahn S, Kang E, Kim EK, Kim SH, et al. Changes in Biomarker Status in Metastatic Breast Cancer and Their Prognostic Value. J Breast Cancer. 2019 Sep [citado 20/10/2019]22(3):439-52. Disponible en: <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e38>

Conflictos de intereses

No existió conflicto alguno entre los autores. Todos están de acuerdo con el orden de autoría.

Contribución de los autores

Dra. Nelsa María Sagaró del Campo: Gestora de la investigación. Recolección, desarrollo y organización de la información; elaboración de la etapa metodológica y búsqueda bibliográfica sobre el tema en bases de datos biomédicas; organización y acotación de las referencias por las Normas de Vancouver (50 %).

Dra. C. Larisa Zamora Matamoros: Recolección, desarrollo y organización de la información; elaboración de la etapa metodológica y búsqueda bibliográfica sobre el tema en bases de datos biomédicas (45 %).

Dra. Milka Tanya Bartutis Bonne: Asesoramiento sobre el tema y revisión final del informe (5 %).



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).