

¿Pueden aplicarse los nomogramas diseñados en Estados Unidos de América en nuestra población? Validación del nomograma de Kattan

Lenin Rojas Buendía,* Juan Carlos Márquez Heine,*
José Manuel Viveros Elías,* Carlos Pacheco Gabhler,* Jorge Gustavo Morales Montor,*
Raúl Pérez Ortega,* Francisco Calderón Ferro*

RESUMEN

Antecedentes. El nomograma de Kattan es una herramienta que predice qué pacientes tendrán recurrencia en los primeros cinco años del postoperatorio, fue diseñado en Estados Unidos de Norteamérica. Sin embargo, no hay hasta el momento estudios que validen dicho nomograma en nuestra población. **Métodos.** Se consideraron 77 pacientes sometidos a prostatectomía radical en el hospital General Dr. Manuel Gea González, de 1991 a 2004, con información preoperatoria suficiente y en el postoperatorio un adecuado seguimiento del antígeno mínimo de 60 meses. La recurrencia de la enfermedad se definió como dos elevaciones consecutivas del antígeno igual o mayor a 0.4 ng/mL. El nomograma se calculó para cada paciente y posteriormente fueron estratificados en seis grupos para su análisis. **Resultados.** De 77 pacientes 39 (50.6%) presentaron recurrencia en un tiempo promedio de 20.45 meses. El nomograma obtenido por paciente fue de 13 a 95% (promedio 70.66%), el comportamiento actuarial de las curvas de recurrencia de Kaplan-Meier es similar al reportado en las grandes series que validan dicho nomograma. **Conclusión.** La probabilidad de enfermedad libre a cinco años, es sobreestimada por el nomograma de Kattan, no obstante es claro que la recurrencia bioquímica se presenta de acuerdo con las distintas categorías, según el mismo autor.

Palabras clave: Nomograma de Kattan, nomograma preoperatorio, recurrencia bioquímica, prostatectomía radical.

ABSTRACT

Background. The Kattan nomogram is a tool that predicts which patients will have recurrence in the first 5 years after surgery, it was designed in a study in USA. However, there is not until the moment studies that validates this nomogram in our population. **Methods.** We considered 77 men with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy in our institution from 1991 since 2004, with sufficient pretreatment information and an antigen follow-up of 60 months. Disease recurrence was defined as two

* Departamento de Urología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA. México, D.F.

consecutive antigen values 0.4 ng/mL or greater. Kattan nomogram scores were calculated for each patient and stratified into six groups for analysis. Results. Of 77 patients 39 (50.6%) presented recurrence (mean 20.45 months). The Kattan nomogram scores were 13 to 95% (mean 70.66%) the actuarial behavior of the recurrence curve of Kaplan-Meier is similar to the reported in other series that validate this nomogram. Conclusion. The nomogram tended to overestimate 5-year freedom from recurrence in our patients, nevertheless it is clear that the biochemical recurrence is presented in the different categories according the Kattan nomogram predicts.

Key words: Kattan nomogram, preoperative nomogram, biochemical recurrence, radical prostatectomy.

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio el nomograma de Kattan constituye una herramienta desarrollada como predictor de qué pacientes tendrán recurrencia bioquímica en los primeros cinco años del postoperatorio,¹ es ampliamente utilizado junto con las tablas de Partin, las cuales fueron diseñadas en un estudio multicéntrico de 4,133 pacientes, como apoyo para la selección de pacientes candidatos a prostatectomía radical; sin embargo, las características clínicas de los pacientes en nuestra consulta, que acuden por cáncer de próstata, difieren de las de los pacientes en Estados Unidos de Norteamérica, y hasta el momento no hay estudios en nuestro tipo de población que validen este nomograma.

En la actualidad la prostatectomía radical continúa siendo el estándar de oro para el control a largo plazo del cáncer de próstata clínicamente órgano-confinado, con tasas de recurrencia bioquímica a cinco años sólo de 12 a 15%.² Sin embargo, la prostatectomía radical no es un procedimiento inocuo sino que trae consigo una morbilidad significativa secundaria básicamente a incontinencia y disfunción eréctil, lo cual repercute en la calidad de vida del paciente.

Debido a que la prostatectomía radical tiene un papel limitado en el control del cáncer metastático, desde la década de los 80 los distintos expertos en el tema se han dado a la tarea de normar en forma preoperatoria e incluso transoperatoria, el estadiaje de los pacientes para identificar aquellos sobre todo con probabilidad de metástasis linfáticas que deberán quedar fuera del tratamiento quirúrgico con fines curativos.³⁻⁷

Por esto último varios autores, sobre todo en los Estados Unidos de Norteamérica, han tratado de

crear lineamientos estrictos que permitan identificar cuáles son los pacientes con cáncer de próstata que se consideran candidatos a prostatectomía radical, que se sospecha tienen enfermedad órgano-confinada; en quienes se puede omitir la realización de linfadenectomía pélvica con probabilidades mínimas de dejar pasar metástasis ganglionares.^{8,9}

Por ejemplo, Kramer y cols., en 1980,¹⁰ reportaron que ningún paciente con suma de Gleason entre 2 y 4 sin tomar en cuenta el estadio clínico, tenía enfermedad ganglionar en la linfadenectomía. Sin embargo, en estudios posteriores el patrón de Gleason no se encontró que fuese predictivo de metástasis ganglionares.^{11,12} El tacto rectal sólo demuestra hasta en 22 a 63% extensión periprostática.^{13,14} En cuanto al APE preoperatorio aunque se correlacione con la progresión de la enfermedad, no es predictivo en forma precisa de aspectos específicos del estadio patológico (estado ganglionar, penetración capsular, involucro de vesículas seminales).¹⁵⁻¹⁷ En términos generales la tasa de enfermedad órgano-confinada varía entre 53 y 67% para pacientes con APE entre 4 y 10 ng/mL y entre 31 a 56% con pacientes con nivel de APE entre 10 y 20 ng/mL.^{18,19}

Sin embargo, Partin y cols., en 1993, también en Estados Unidos de Norteamérica,²⁰ fueron los primeros en generar unas tablas con una combinación de múltiples factores en un estudio con 703 pacientes, para predecir enfermedad ganglionar metastásica, basándose en tres factores: estadio clínico, APE preoperatorio y patrón de Gleason en la biopsia. Este modelo posteriormente fue validado en un estudio multicéntrico de 4,133 con una certeza de detección de metástasis ganglionares en 82.9% de los pacientes,²² por lo que las tablas de Partin continúan empleándose

mundialmente como apoyo en la decisión de realizar o no linfadenectomía pélvica a los pacientes con cáncer de próstata e incluso facilita la decisión de si la cirugía es la mejor opción para el paciente o no. En conclusión, debido a que todos los modelos predictivos se han diseñado en el extranjero, continúa siendo una incógnita el que nomogramas tales como el de Kattan sea aplicable a la población latinoamericana, ya que la selección de pacientes en Estados Unidos de Norteamérica, puede diferir substancialmente de Latinoamérica, es por eso que se requiere de validar dichas tablas para nuestra población, tal y como se ha hecho en otras poblaciones como la europea.²³⁻²⁷

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, abierto, retrospectivo, observacional, longitudinal, comparativo, en 122 pacientes con diagnóstico histopatológico por biopsias transrectales de cáncer de próstata candidatos a prostatectomía radical en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, de enero 1991 a agosto 2004, que contaban con expediente clínico completo, APE preoperatorio y estadio clínico. Se definió persistencia de la enfermedad como APE persistentemente elevado, o como el inicio de alguna forma adicional de tratamiento en los primeros seis meses del PO. Se definió recurrencia bioquímica de la misma forma que en el artículo original de Kattan, como APE igual o por arriba de 0.4 ng/mL, confirmado en una siguiente determinación también igual o por arriba de 0.4 ng/mL. Para el estudio se consideraron los pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica neuroconservadora que cumplieron con un tiempo mínimo de seguimiento de 60 meses. Para cada paciente la probabilidad de estar libre de enfermedad a cinco años se calculó usando el nomograma de Kattan tomando en cuenta que éste fue diseñado con base en el sistema TNM de 1992 y se estratificaron para su análisis en seis grupos de < 40%, 40-64%, 65-74%, 75-84%, 85-90% y > 95% para facilitar la comparación de la sobrevida observada y predicha por el nomograma. Se realizaron curvas actuariales de recurrencia tipo Kaplan-

Meier y se obtuvo el intervalo de confianza para cada subgrupo.

RESULTADOS

Se excluyeron del estudio cinco pacientes radicalizados con tumores evanescentes en el estudio histopatológico definitivo, se excluyeron seis pacientes con linfadenectomía pélvica transoperatoria positiva en quienes se abandonó el procedimiento, se excluyeron nueve pacientes por persistencia bioquímica de la enfermedad, se excluyeron 23 pacientes por tener un tiempo de seguimiento menor a 60 meses y no presentar recurrencia bioquímica. Se eliminó un paciente por abandono del seguimiento menor a seis meses y otro por deceso no asociado a cáncer. De los 77 pacientes resultantes con un tiempo mínimo de seguimiento de 60 meses, 39 (50.6%) presentaron recurrencia en un tiempo promedio de 25.45 meses. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la *cuadro 1*. El nomograma obtenido por paciente fue de 13 a 95% (promedio 70.66%) con un intervalo de confianza de 95% (IC 95%) de 65 a 77%, en el *cuadro 2* se muestran los promedios obtenidos por subgru-

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes.

APE preoperatorio	No. de px.	%
4 o menos	1	1.29
4.1-10	25	32.46
10.1-20	33	42.85
> 20	18	23.37
Gleason preop.		
2-4	20	25.09
5-6	36	46.75
7-10	21	27.27
Estadio clínico		
T1 a/b	2	2.59
T1c	25	32.46
T2a	27	35.06
T2b	12	15.58
T2c	11	14.02
T3a	0	0

Cuadro 2. Recurrencia observada a los cinco años por subgrupos y los intervalos de confianza de cada proporción.

Probabilidad libre de enf. a 5 años	No. de pacientes	% observado de enf. libre a 5 años	IC 95%
< 40%	9	11.11	3-48
40-64%	18	44.44	22-69
65-74%	10	30	16-65
75-84%	16	62.05	35-84
85-94%	20	65	41-85
> 95%	4	75	19-95
Total	77	100	

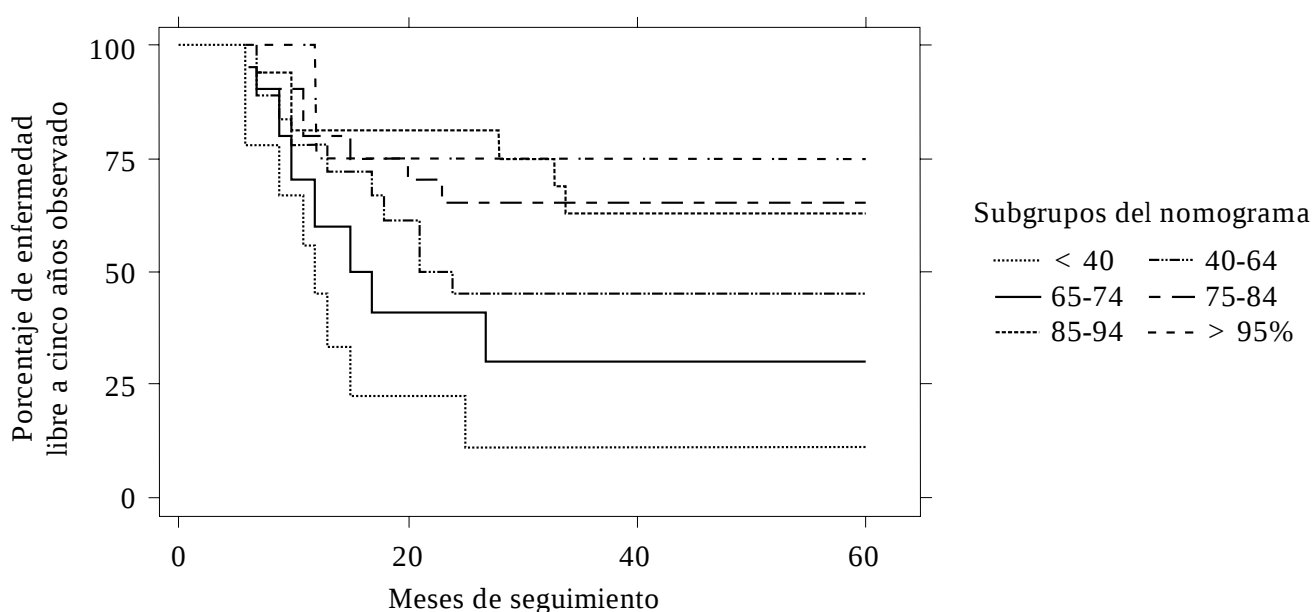


Figura 1. Recurrencia a cinco años observada tras prostatectomía radical, según los distintos subgrupos de Kattan.

pos, la proporción de pacientes libres de enfermedad a cinco años y los intervalos de confianza calculados en forma independiente para cada categoría. Como esperábamos, la categoría que estimaba la menor proporción de probabilidad de estar libre de enfermedad a cinco años fue la que menos pacientes tuvo libres de enfermedad a cinco años. Por ejemplo, los pacientes con un nomograma menor a 40% tuvieron una probabilidad observada de estar libres de enfermedad de 11.11% (IC 95% 12-43%), mientras que aquellos con un nomograma de 95% o mayor tuvieron una probabilidad observada de estar libres de enfermedad a cin-

co años de 75% (IC 95% 19-95%). El comportamiento actuarial de las curvas de recurrencia de Kaplan-Meier para cada subgrupo de Kattan pronóstico se puede apreciar en la *figura 1*. La *figura 2* compara la probabilidad libre de recurrencia pronosticada por el nomograma, con la obtenida de nuestra población en cada subgrupo pronóstico. Teóricamente se esperaría que alrededor de 90% de los pacientes en el grupo con resultado del nomograma entre 85 a 94% estuviesen libres de recurrencia a cinco años, mientras que 80% en el grupo de 75 a 84% también estuviesen libres a cinco años y así sucesivamente con los demás grupos pronósticos.

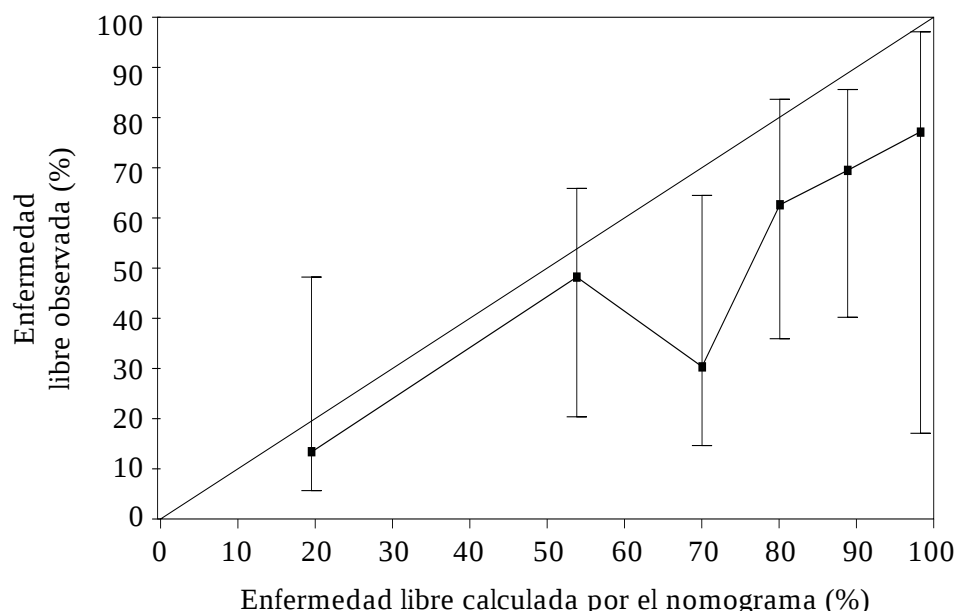


Figura 2. Recurrencia observada a cinco años en nuestra población, comparada con el que predice el nomograma de Kattan. La línea central indica teóricamente la perfecta concordancia entre la predicción y los resultados observados. Las barras indican IC 95% por subgrupos.

DISCUSIÓN

El incremento en la prevalencia del cáncer de próstata, combinada con una significativa morbi-mortalidad asociada a los tratamientos actuales, ha convertido la selección del tratamiento óptimo en un debate.²⁶ Una adecuada herramienta pronóstica que determine el comportamiento del cáncer, es importante para decidir no sólo quién requiere tratamiento, sino qué tipo de tratamiento es el ideal en busca de disminuir la morbilidad. El nomograma de Kattan fue diseñado en un estudio basado en una cohorte de 983 pacientes tratados por el mismo cirujano en un centro de referencia de los Estados Unidos de Norteamérica, tomando en cuenta factores preoperatorios como el estadio clínico, el patrón de Gleason de las biopsias y el APE preoperatorio, posteriormente fue validado en la misma institución.

Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio similar en América Latina. En nuestro estudio, dado el tamaño de la muestra, no es factible validar estadísticamente el nomograma, ya que los intervalos de confianza calculados resultaron con un margen de error muy amplio debido al número

de pacientes en cada subgrupo pronóstico, sin embargo, a excepción del grupo pronóstico entre 64 a 74% que mostró una recurrencia mucho mayor a la esperada probablemente secundaria al tamaño de la muestra y a que fue el grupo en promedio con mayor grado de Gleason, el comportamiento de las curvas actuariales es muy similar a lo reportado en las grandes series que validan este nomograma en otras poblaciones.²³⁻²⁷ Sin embargo, estudios como éste hacen evidente la necesidad de recabar las estadísticas de los distintos centros que realizan prostatectomía radical para crear o validar nuestras propias herramientas predictivas.

CONCLUSIÓN

En nuestra serie, la probabilidad de enfermedad libre a cinco años, tiende a ser sobreestimada por el nomograma de Kattan, no obstante es claro que la recurrencia bioquímica se presenta de acuerdo con las distintas categorías según el mismo autor, lo que hace de éste una valiosa herramienta que ayuda a la selección de pacientes candidatos a cirugía radical.

REFERENCIAS

1. Kattan MW, Eastham JA, Scardino PT, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 766.
2. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, et al. Clinical and pathological characteristics, and recurrence rates of stage T1c versus T2a of T2b prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 1525-9.
3. Herrell SD, Trachtenberg J, Theodorescu D. Staging pelvic lymphadenectomy for localized carcinoma of the prostate: A comparison of 3 surgical techniques. *J Urol* 1997; 157: 1337-9.
4. Perrotti M, Gentle DL, Barada JH, et al. Minilaparotomy pelvic lymph node dissection minimizes morbidity, hospitalization and cost of pelvic lymph node dissection. *J Urol* 1996; 155: 986-8.
5. Griffith DP, Schuessler WW, Nickell KG, et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy for prostatic adenocarcinoma. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 407-15.
6. Kerbl K, Clayman RV, Petros JA, et al. Staging pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: A comparison of laparoscopic and open techniques. *J Urol* 1993; 150: 396-8, discussion 399.
7. Parra RO, Andrus C, Boullier J. Staging laparoscopic pelvic lymph node dissection: Comparison of results with open pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 1992; 147: 875-8.
8. Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM, et al. Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: Development of a system of patient selection. *Urology* 1995; 45: 270-4.
9. El-Galley RE, Keane TE, Petros JA, et al. Evaluation of staging lymphadenectomy in prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 663-7.
10. Parra RO, Isorna S, Pérez MG, et al. Radical perineal prostatectomy without pelvic lymphadenectomy: Selection criteria and early results. *J Urol* 1996; 155: 612-5.
11. Kramer SA, Spahr J, Brendler CB, et al. Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 1980; 124: 223-5.
12. Sagalowsky AI, Milam H, Reveley LR, et al. Prediction of lymphatic metastases by Gleason histologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 1982; 128: 951-2.
13. Zincke H, Farrow GM, Myers RP, et al. Relationship between grade and stage of adenocarcinoma of the prostate and regional pelvic lymph node metastases. *J Urol* 1982; 128: 498-501.
14. McNeal JE, Villers A, Redwine EA, et al. Capsular penetration in prostate cancer: Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 240-7.
15. Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, et al. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1992; 148: 331-7.
16. Greskovich FJD, Johnson DE, Tenney DM, et al. Prostate specific antigen in patients with clinical stage C prostate cancer: Relation to lymph node status and grade. *J Urol* 1991; 145: 798-801.
17. Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, et al. Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy: Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology* 1993; 41: 207.
18. Partin AW, B CH, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747.
19. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995; 46: 205-12.
20. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathologic stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110-4.
21. Perrotti M, Pantuck A, Rabbani F, et al. Review of staging modalities in clinically localized prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 208-14.
22. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-51.
23. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz IP, et al. Can Predictive Models for Prostate Cancer Patients Derived in the United States of America Be Utilized in European Patients? A Validation Study of the Partin Tables. *Eur Urol* 2003; 43: 6-11.
24. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3206.
25. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al. A validation of two preoperative nomograms predicting recurrence following radical prostatectomy in a cohort of European men. *Urol Oncol* 2002; 7: 141.
26. Greene LK, Meng VM, et al. Validation of the Kattan preoperative nomogram for prostate cancer recurrence using a community based cohort: Results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (CaPSURE). *J Urol* 2004; 171: 2255-9.
27. Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, et al. Can nomograms derived in the U.S. applied to German patients? A study about the validation of preoperative nomograms predicting the risk of recurrence after radical prostatectomy. *Urologe* 2003; 42(5): 685-92.