

## Validación externa de un nomograma para predecir una subsecuente metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico

External validation of a nomogram to predict subsequent brain metastases in patients with metastatic breast cancer

Manuel Marcelo<sup>1</sup>, Wilder Cruz<sup>1</sup>, Mauricio León<sup>2</sup>, Henry Gómez<sup>3</sup>, Richard Dyer<sup>4</sup>, Carlos Vigil<sup>2</sup>, Joseph Pinto<sup>5</sup> y Carlos Vallejos<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Graesslin *et al.* (JCO 2002; 12:2032-37) desarrollaron un nomograma para predecir una subsecuente metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico. Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad predictiva de este nomograma en nuestra población. **Métodos:** Se incluyeron 327 pacientes con cáncer de mama unilateral sin metástasis cerebral como primer sitio de metástasis. Se calculó la probabilidad de recurrencia cerebral de cada paciente de acuerdo al nomograma propuesto por Graesslin *et al.* La curva de la característica operativa del receptor (ROC) derivada del área bajo la curva (AUC) fue usada para cuantificar la capacidad predictiva del nomograma. **Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 6.5 años, 51 pacientes desarrollaron metástasis cerebral (15.6%). Con los 327 pacientes, construimos una curva ROC y el modelo predictivo tuvo una pobre discriminación con una AUC de 0.586 (IC 95%, 0.498- 0.675). **Conclusiones:** El nomograma propuesto por Graesslin *et al.* mostró una baja capacidad discriminativa para predecir una subsecuente metástasis cerebral en nuestros pacientes.

### ABSTRACT

**Introduction:** Graesslin *et al.* (JCO 2002;12:2032-37) developed a nomogram to predict subsequent brain metastases in metastatic breast cancer. Our aim was evaluate the predictive ability of this nomogram in our population. **Methods:** We included 327 patients with unilateral breast cancer without brain metastases as first metastatic site. We calculated the probability of brain recurrence of each patient according to nomogram proposed by Graesslin *et al.* The receptor operating characteristic (ROC) curve derived from the area under the curve (AUC) was used to quantify the predictive capability of the nomogram. **Results:** With a median of follow up of 6.5 years, 51 patients developed brain metastases (15.6%). With the 327 patients, we constructed a ROC curve and the model had a poor discrimination with an AUC of 0.586 (CI95%, 0.498-0.675). **Conclusions:** The nomogram proposed by Graesslin *et al.* showed a low discriminative ability to predict a subsequent brain metastases in our patients.

**Palabras clave:** Nomograma; Cáncer de mama metastásico; Metástasis cerebral; Validación.

**Key words:** Nomogram; Metastatic breast cancer; Brain metastases; Validation.

### Afiliaciones:

- 1, Escuela de Ingeniería Estadística, Universidad Nacional de Ingeniería.
- 2, Departamento de Cirugía en Mamas y Tumores Mixtos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 3, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 4, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 5, Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad Nacional Federico Villarreal.

### Autor para correspondencia:

Manuel Marcelo Rivera.  
Universidad Nacional de Ingeniería.  
Escuela de Ingeniería Estadística  
Email: marcelo983\_18@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

Los nomogramas son muy usados para el pronóstico del cáncer debido a que transforman modelos predictivos estadísticos en simples estimados numéricos de la probabilidad de un evento tal como muerte o recurrencia, el cual es calculado a partir de datos clinicopatológicos de cada paciente.<sup>1</sup> En muchos cánceres, los nomogramas son comparables a los tradicionales sistemas de clasificación TNM y están

siendo propuestos como nuevos estándares para predecir el pronóstico de los pacientes.<sup>2,3</sup>

La metástasis cerebral es una de las peores complicaciones del cáncer y la sobrevida es corta una vez que esta se presenta. La determinación de los factores de riesgo podría identificar aquellos pacientes quienes deberían ser observados más cuidadosamente para permitir una detección temprana de tales metástasis y posibles profilaxis terapéuticas.

Graesslin *et al.* (2010), desarrollaron un nomograma para predecir metástasis cerebrales subsecuentes en pacientes con cáncer metastásico, basado en variables como la edad, grado histológico, estado del RE, RP, HER2, y la demora entre el diagnóstico y la primera metástasis y número de metástasis no cerebrales.<sup>4</sup> Nuestro objetivo fue determinar el valor predictivo de este nomograma en nuestros pacientes.

## MÉTODOS

### Selección de Pacientes

Se realizó una búsqueda en una base de datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima—Perú) y se identificaron 327 mujeres con cáncer de mama unilateral metastásico, sin metástasis cerebrales como primer sitio de metástasis. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que carecían de información sobre alguna variable requerida para construir el nomograma.

### Variables evaluadas

La información del estado del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2 fue tomada de los reportes de inmunohistoquímica. Se consideró un caso RE(+) ó RP(+) cuando se observó una tinción nuclear en  $\geq 10\%$  de las células tumorales. Un caso fue considerado HER2+, cuando se observó una tinción de membrana de 3 cruces (+++). El grado histológico fue determinado de acuerdo a la modificación de Elston-Ellis del sistema de Bloom-Richardson.<sup>5,6,7</sup> Otras variables incluidas fueron la edad de la paciente, días entre el diagnóstico del cáncer y la aparición de la primera metástasis y número de sitios metastásicos no cerebrales.

### Evaluación del nomograma

La capacidad de discriminación del nomograma propuesto por Graesslin *et al.* para la predicción de riesgos individuales de metástasis cerebrales subsecuentes, fue cuantificada con la característica operativa del receptor (ROC) derivada del área bajo la curva (AUC). Un IC 95% fue calculado para cada

## RESULTADOS

### Características de las pacientes

La mediana de seguimiento fue de 6.5 años. De los 327 pacientes incluidos en el estudio, 51 presentaron recurrencia cerebral (15.6%). La edad media fue de 48.5 años (mediana de 47 años, rango: 25 – 78). La cirugía fue el primer tratamiento en 239 casos (73.2%) y la quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía en 88 casos (26.9%); 167 casos (51.1%) presentaron grado histológico 0 ó 1 y 160 (48.9%) presentaron tumores con grado histológico 2; 158 casos (48.3%) fueron RE+ y/o RP+ y HER2-, 84

Tabla 01. Comparación de las características de las pacientes.

Características	Grupo de entrenamiento (MDACC) (n = 2136)	Grupo de validación (Cross Cancer Institute) (n = 128)	Grupo de validación (INEN) (n = 327)
<b>Edad (años)</b>			
Mediana	50.1	53.9	48.5
Rango	19-91	26-89	23-79
<b>Grado histológico n(%)</b>			
G1 ó G2	584(26.4)	48(37.5)	167(51.1)
G3	1466(69.6)	80(62.5)	160(48.9)
Desconocido	108(5)	-	-
<b>Estado del RE, RP y HER2 n(%)</b>			
RE+ y/o RP+ y HER2 -	903(42.3)	32(25)	158(48.3)
ER- / PR- / HER2 -	641(30)	14(10.9)	84(25.7)
HER2 +, RE + ó -, RP + ó -	592(27.7)	82(64.1)	85(26.0)
<b>Tiempo entre el diagnóstico y la primera metástasis (meses)</b>			
Media	21.9	32.3	33.8
Mediana	18	24.5	31.9
Rango	1-100	1-220	1-98
<b>Nº de sitios metastásicos no cerebrales n(%)</b>			
1	1199(56.1)	46(36)	114(34.9)
> 1	937(43.9)	82(64)	213(65.1)
<b>Metástasis cerebral n(%)</b>			
No	1774(83)	106(83)	276(84.4)
Si	362(17)	22(17)	51(15.6)
<b>Compromiso ganglionar</b>			
No	493(23.1)	38(29.7)	91(27.8)
Si	1643(76.9)	90(70.3)	236(72.2)
<b>Estadio T patológico (AJCC)</b>			
T0 -T1	507(23.7)	38(29.7)	58(17.7)
T2	830(38.8)	60(46.9)	178(54.4)
T3	241(11.3)	16(12.5)	31(9.1)
T4	461(21.6)	11(8.6)	50(15.3)
Desconocido	97(4.5)	3(2.3)	10(3.1)
<b>QT (neoadyuvante y adyuvante)</b>			
No	815(38.1)	56(43.7)	45(13.8)
Si	1321(61.9)	72(56.3)	282(86.2)
<b>Hormonoterapia adyuvante</b>			
No	1511(70.7)	61(47.7)	174(53.2)
Si	625(29.3)	67(52.3)	153(46.8)
<b>Radioterapia adyuvante</b>			
No	1105(55.3)	59(46.0)	144(44.0)
Si	1031(44.7)	69(54.0)	183(56.0)
<b>Vivos</b>			
No	841(39.4)	28(21.9)	100(30.8)
Si	1294(60.6)	100(78.1)	225(69.2)

Tabla 2.- Comparación entre las probabilidades de metástasis cerebral calculadas por el nomograma y las observaciones de una posterior metástasis cerebral.

Metástasis Cerebral	Probabilidad de una posterior metástasis cerebral calculada por el nomograma de Graesslin et al. (2010)					Total
	≤ 10%	<10% - 20%	<20% - 30%	<30% - 40%	> 40%	
No n(%)	97 (35.1%)	112 (40.6%)	49 (17.8%)	17 (6.2%)	1 (0.4%)	179 (100%)
Si n(%)	12 (23.5%)	19 (37.3%)	12 (23.5%)	8 (15.7%)	0 (0.0%)	51 (100%)

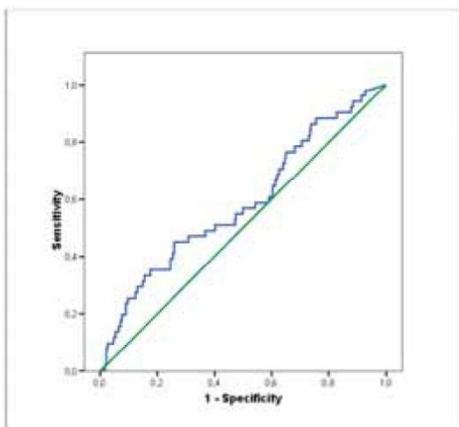


Figura 01. El área bajo la característica curva de la característica operativa del receptor de la curva AUC con un valor de 0.586 (IC 95%, 0.498-0.675).

(25.7%) fueron RE-,RP- y HER2 y 85 (26%) fueron HER2 sin importar el estado de los receptores hormonal. El promedio de días entre el diagnóstico y la primera metástasis fue de 33.8 (mediana de 31.9 años, rango: 1-98). Con respecto al número de sitios metastásicos no cerebrales, observamos que 114 casos (34.9%) presentaron un solo sitio metastásico y 213 casos (65.1%) presentaron más de 1 sitio metastásico. En 236 (72.2%) casos se presentó compromiso ganglionar; 58 casos (17.7%) presentaron estadio patológico T 0 ó 1, 178 casos (54.4%) estadio T2, 31 casos (9.1%) estadio T3, 50 casos (15.3%) presentaron estadio patológico T4 y 10 casos (3.1%). Con respecto a la terapia, se observó que 282 casos (86.2%) recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante; 153 casos (46.8%) recibió hormonoterapia adyuvante y 183 casos (56.0%) recibieron radioterapia adyuvante. Cuando se realizó la colección de datos se observó que 225 pacientes (69.2%) estuvieron vivos, 100 (30.8%) fallecieron, y en uno, el estado fue desconocido debido a que se perdió en el seguimiento (tabla 1).

#### Predicción de la probabilidad de metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico

Según el nomograma de Graesslin et al, de los 179 pacientes quienes no desarrollaron metástasis cerebral, 97 casos (35.1%), presentaron una probabilidad de metástasis cerebral ≤10%; 112 casos (40.6%) presentaron una probabilidad <10%-20%; 49

casos (17.8%) presentaron una probabilidad <30% - 40% y un caso, presentó una probabilidad >40% (0.4%). Por otra parte, de los 51 pacientes que presentaron una posterior metástasis cerebral, 12 casos (23.5%), presentaron una probabilidad ≤10%; 19 casos presentaron una probabilidad del <10%-20%, 8 casos (15.7%) presentaron una probabilidad <30%-40%. Ningún caso presentó una probabilidad >40% (tabla 2).

Con las probabilidades obtenidas en la serie de 327 pacientes se construyó la curva ROC, la cual es el mejor indicador para medir la capacidad de discriminación del nomograma, obteniéndose un AUC de 0.586 (IC 95%, 0.498–0.675) (figura 1); esto significa que en nuestros pacientes, el nomograma asignará un puntaje mayor a un caso que desarrollará metástasis cerebral, antes que a un caso que no lo hará, en el 58.6% de las veces; es decir tiene una baja capacidad de discriminar pacientes que desarrollarán una posterior metástasis cerebral.

### DISCUSIÓN

Los nomogramas son herramientas sencillas de usar ya que representan gráficamente las probabilidades predichas, simplificando complejas operaciones estadísticas y pueden convertirse en valiosas herramientas para determinar la probabilidad de un pronóstico en los pacientes oncológicos. Varios estudios han documentado un superior valor predictivo de los nomogramas cuando son comparados a los grupos de riesgo.<sup>8,9,10,11</sup> En nuestro estudio evaluamos la capacidad del nomograma propuesto por Graesslin et al. para predecir una subsecuente metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico no cerebral.

Las características clínicas de nuestros pacientes comparados con los del grupo de entrenamiento para la construcción del nomograma o en el grupo de validación difirieron en algunas variables como el grado histológico, mediana de tiempo entre el diagnóstico del cáncer y la primera metástasis, proporción de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante; el resto de características fueron similares (tabla 1).

Las variables usadas por Graesslin et al, en la construcción del nomograma fueron seleccionadas mediante un análisis multivariado de las variables clinicopatológicas que predijeron metástasis cerebral en 2136 pacientes con cáncer de mama metastásico. En este grupo de pacientes, el modelo

predictivo del nomograma tuvo un AUC de 0.68 (IC 95%, 0.66 – 0.69); posteriormente, en el grupo de validación compuesto por 128 pacientes, el modelo predictivo presentó un AUC de 0.74 (IC 95%, 0.70 – 0.79). En nuestros pacientes, el modelo predictivo presentó un AUC bajo; esto puede ser el reflejo de una diferente contribución pronóstica de cada variable en nuestra población, y aunque en nuestro grupo de pacientes hay una diferente distribución de algunas características clinicopatológicas, esto no debería influir en la capacidad de predicción del nomograma, ya que calcula probabilidades individuales.

En conclusión, en nuestro grupo de pacientes con cáncer de mama metastásico no cerebral, el nomograma propuesto por **Graesselin et al.** no mostró valor predictivo para una subsecuente metástasis cerebral .

#### REFERENCIAS

1. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2008;26:1364-70.
2. Sternberg CN: Are nomograms better than currently available stage groupings for bladder cancer? *J Clin Oncol* 2006;24:3819-20.
3. Kattan MW: Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying highrisk patients: Preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2003;13:111-6.
4. Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 ;28:2032-7
5. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11: 359-77.
6. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19: 403-10.
7. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic Histopathology of the Breast.* Edinburgh: Churchill Livingstone 1987; 300-11.
8. Eastham JA, Kattan MW, Scardino PT. Nomograms as predictive models. *Semin Urol Oncol.* 2002;20:108-15.
9. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4400-7.
10. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor h1improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3573-9.
11. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res* 2006;12:6663-76.

**Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

**Financiación:** El presente trabajo fue autofinanciado por los investigadores.