

Fatores prognóstico para metástase no melanoma

Métodos estatísticos avançados em epidemiologia

Professor:
Enrico A. Colosimo

Estudantes:
Bruno Brito
Cassia Rodrigues Lima Ferreira
Fabiano Viana Oliveira da CunhaMédice
Thais De Abreu Moreira
Farley Liliana Romero Vega

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte, novembro2017

1. Situação Clínica

O melanoma é neoplasia originada dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina e pigmentação da pele. (Imagem 1). Sua incidência está aumentando drasticamente em todo o mundo, assim como os casos de óbito pela afecção. É tumor agressivo e de alta mortalidade quando diagnosticado em estádios avançados. Para os pacientes com doença metastática, a sobrevida média é de 8,5 meses, e a sobrevida em cinco anos é de apenas 6%.

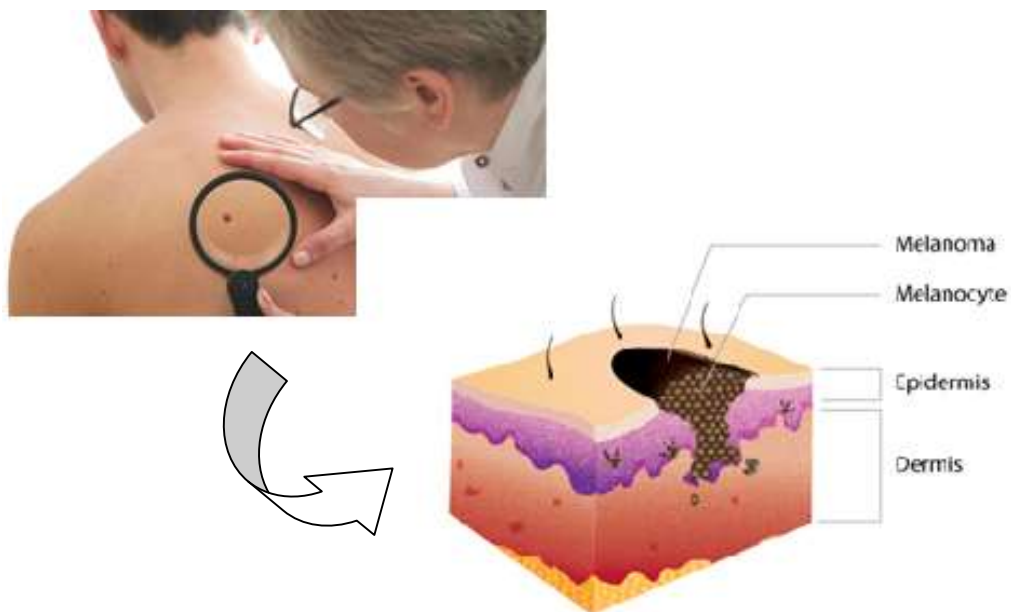


Imagem 1: **Melanoma, seção transversal da pele mostrando seu espalhamento nas camadas da pele.**

Apesar dos avanços na terapêutica, ainda não foram desenvolvidos tratamentos capazes de prolongar a sobrevida dos pacientes com metástase. Por este motivo, a principal estratégia para a redução da mortalidade baseia-se na identificação precoce dos doentes com MM primário e daqueles pacientes em risco para doença metastática.

Diferentes fatores de risco para o desenvolvimento de metástases no MM cutâneo foram estudados. Aspectos clínicos como idade, gênero e localização do tumor estão associados à progressão da doença. Determinadas características histopatológicas, imunológicas, genéticas e moleculares também foram implicadas no desenvolvimento de metástase no MM, pela rápida invasão local e vascular do tumor (Imagem 2).

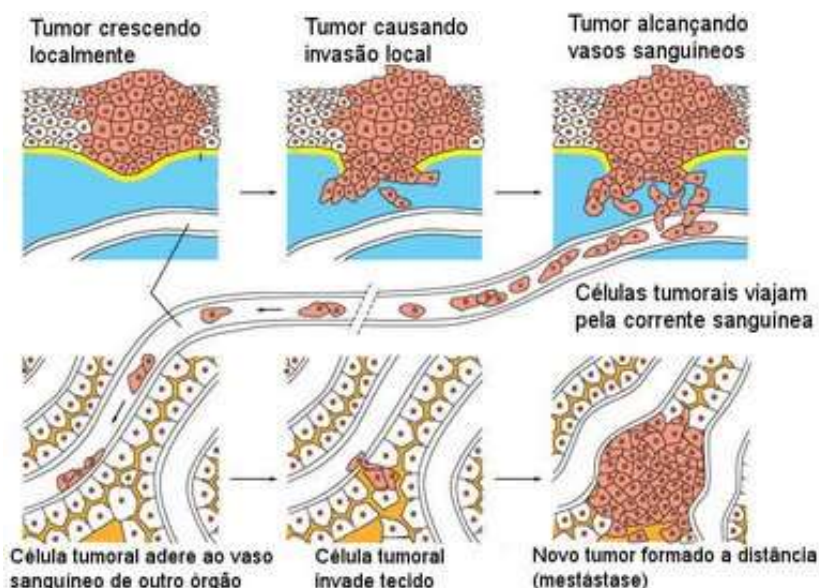


Figura 1: **Fases da invasão tumoral**

Devido ao crescimento alarmante do MM primário e às altas taxas de óbito da doença metastática, os pacientes atendidos com MM primário do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no serviço de cirurgia oncológica Oncologia Cirúrgica do Aparelho Digestivo (ONCAD) entre 1995 e 2012 foram acompanhados com o intuito de se determinar os fatores prognósticos para o desenvolvimento de metástase no MM.

2. Descrição do estudo

Foram avaliados dados relativos à gênero, idade, localização do sítio primário, tipo histológico, índice de Breslow, ulceração histológica.

3. Objetivos

Avaliar a influência dos fatores clínicos e histopatológicos no desenvolvimento de metástases nos pacientes com MM cutâneo primário

Análise

4.1. Análise Descritiva

Trata-se de estudo observacional, de coorte histórico.

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de MM cutâneo primário invasivo atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG e no Serviço de Cirurgia Oncológica ONCAD entre janeiro de 1995 e janeiro de 2012.



Os pacientes selecionados para a análise estatística preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico de MM cutâneo primário confirmado pelo exame histopatológico.
- Idade igual ou maior que 18 anos
- Tempo mínimo de seguimento de um mês.

O tempo de seguimento dos pacientes foi definido como o intervalo entre a data do diagnóstico do MM cutâneo primário (tempo zero) e a data da última consulta ou a data do diagnóstico da metástase do MM, nos casos em que houve disseminação da doença (data do desfecho).

Através da Análise de Sobrevivência de Kaplan-Meier para cada covariável, obtém-se os seguintes gráficos:

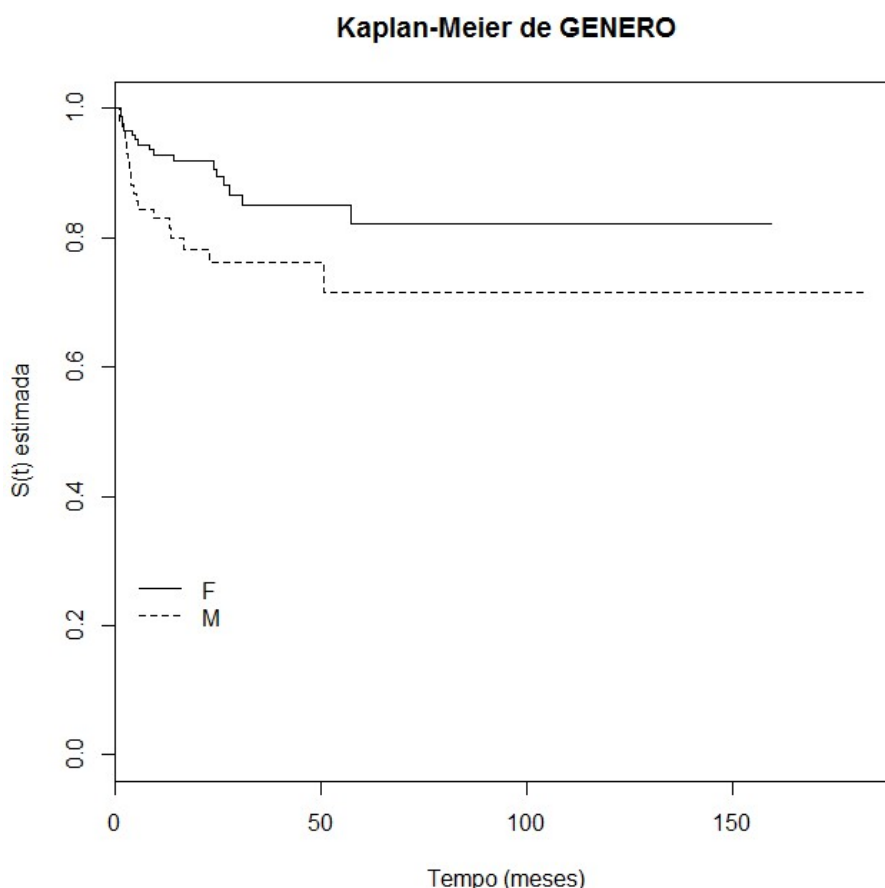


Figura 2: **Gráfico da Análise de Kaplan-Meier da Covariável GÊNERO**

De acordo com a figura acima, os pacientes do sexo feminino possuem maior risco de sobrevivência quando comparados com os pacientes do sexo masculino.

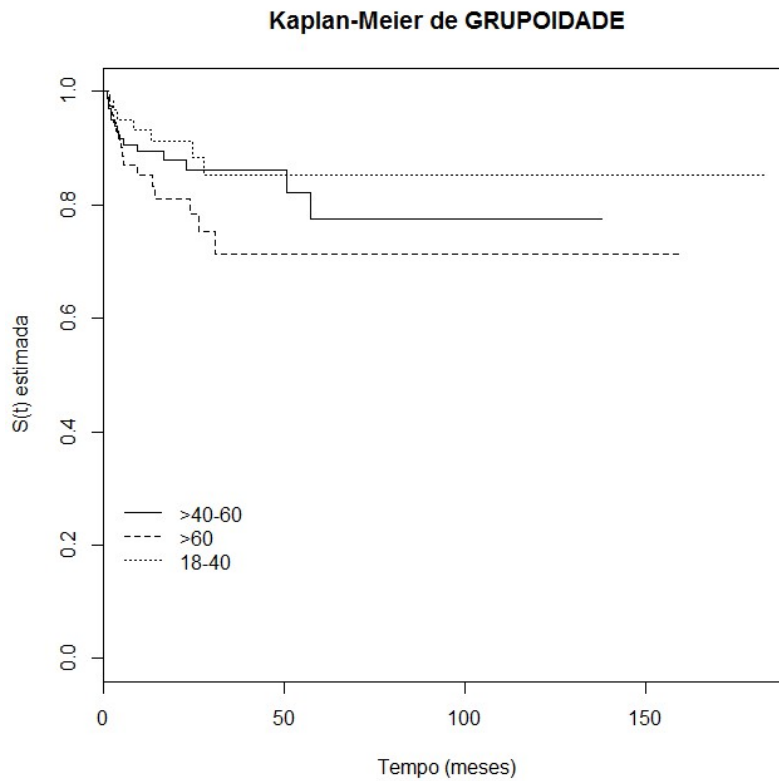


Figura 3: Gráfico da Análise de Kaplan-Meier da Covariável GRUPOIDADE

De acordo com a figura acima, os pacientes mais jovens (18-40 anos) possuem maior risco de sobrevivência quando comparados com os pacientes mais velhos (>60 anos).

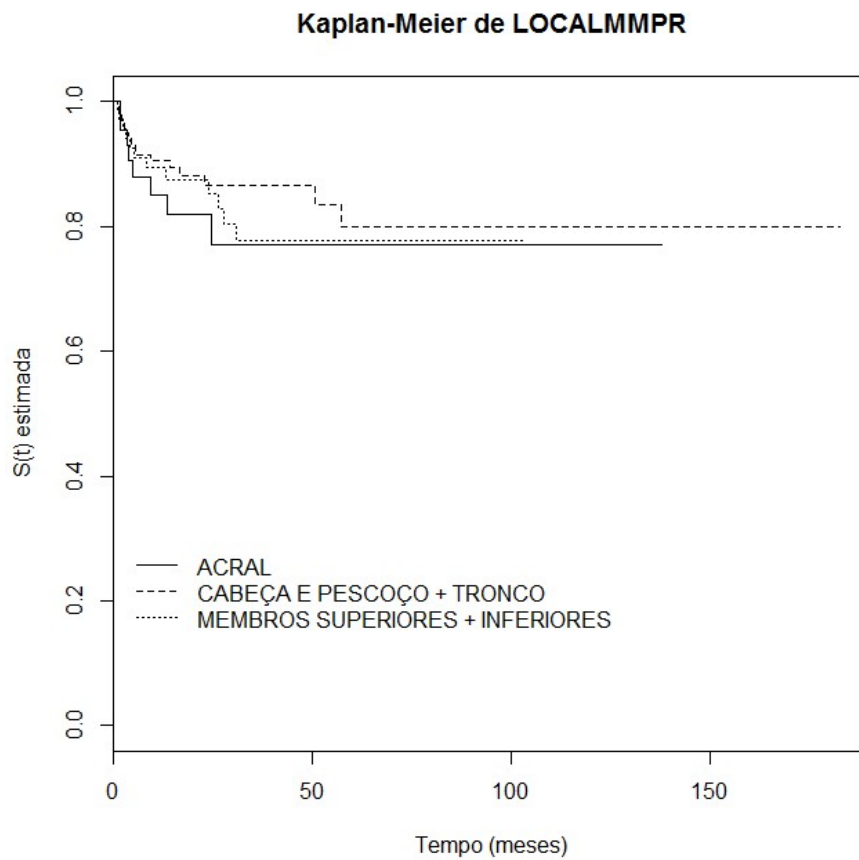


Figura 4: **Gráfico da Análise de Kaplan-Meier da Covariável LOCALMMPR**

De acordo com a figura acima, os pacientes com localização do sítio primário na cabeça e pescoço+tronco possuem maior risco de sobrevivência quando comparados com os pacientes com localização do sítio primário na Acral.

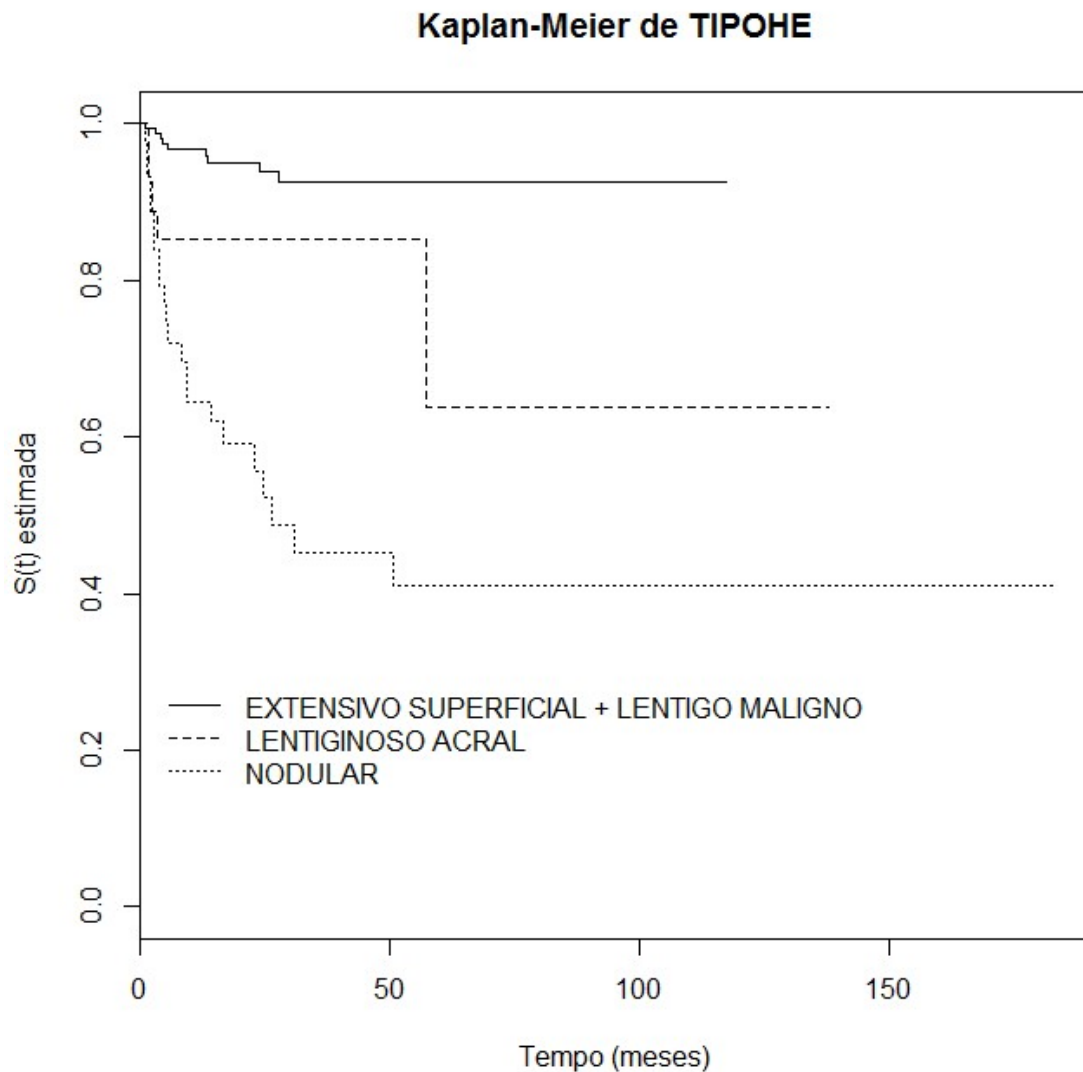


Figura 5: **Gráfico da Análise de Kaplan-Meier da Covariável TIPOHE**

De acordo com a figura acima, os pacientes com o tipo histológico extensivo superficial + lentigo maligno possuem maior risco de sobrevivência quando comparados com os pacientes com o tipo histológico nodular.

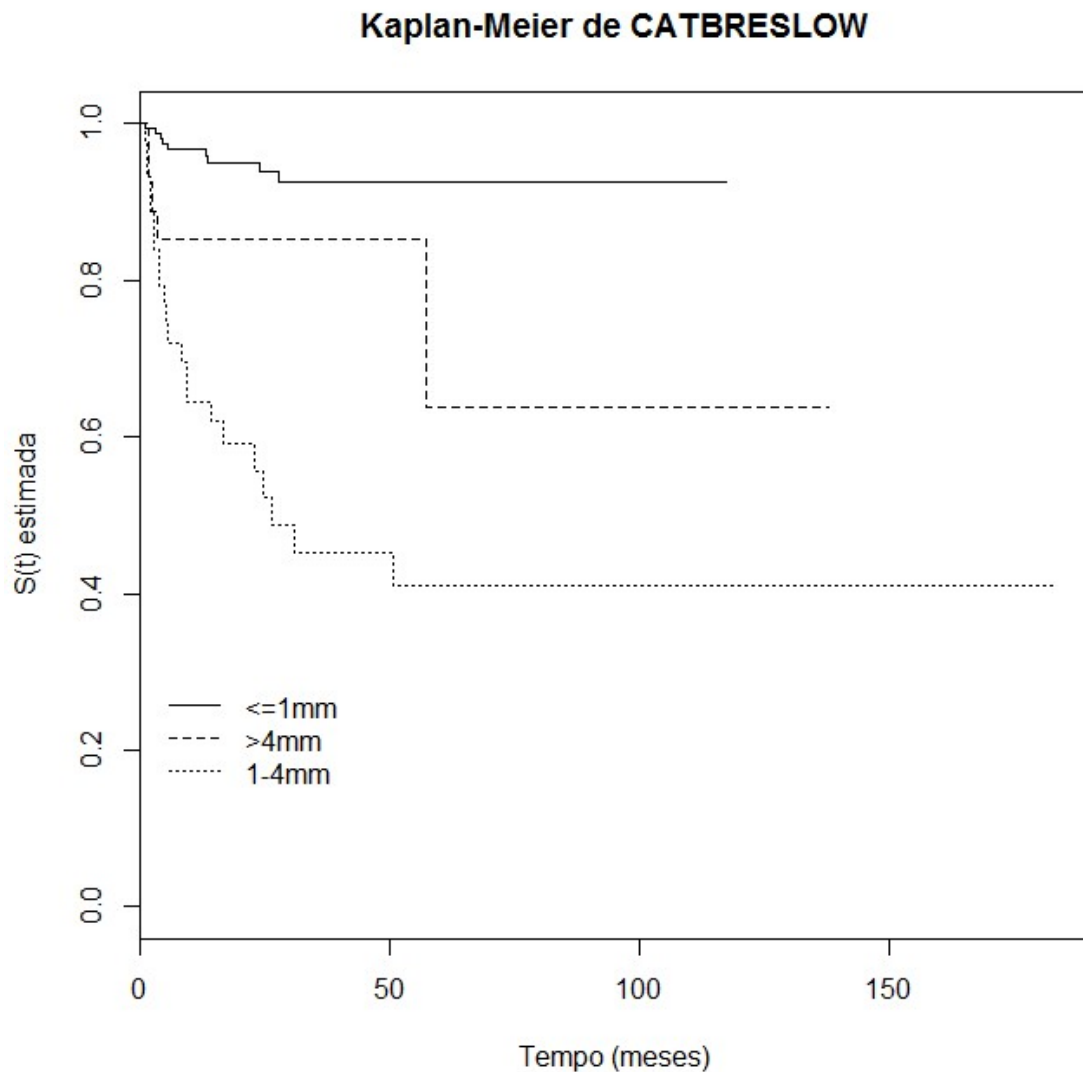


Figura 6: Gráfico da Análise de Kaplan-Meier da Covariável CATBRESLOW

De acordo com a figura acima, os pacientes com o nível de Breslow de $\leq 1\text{mm}$ possuem maior risco de sobrevivência quando comparados com os pacientes com o nível de Breslow de 1-4mm.

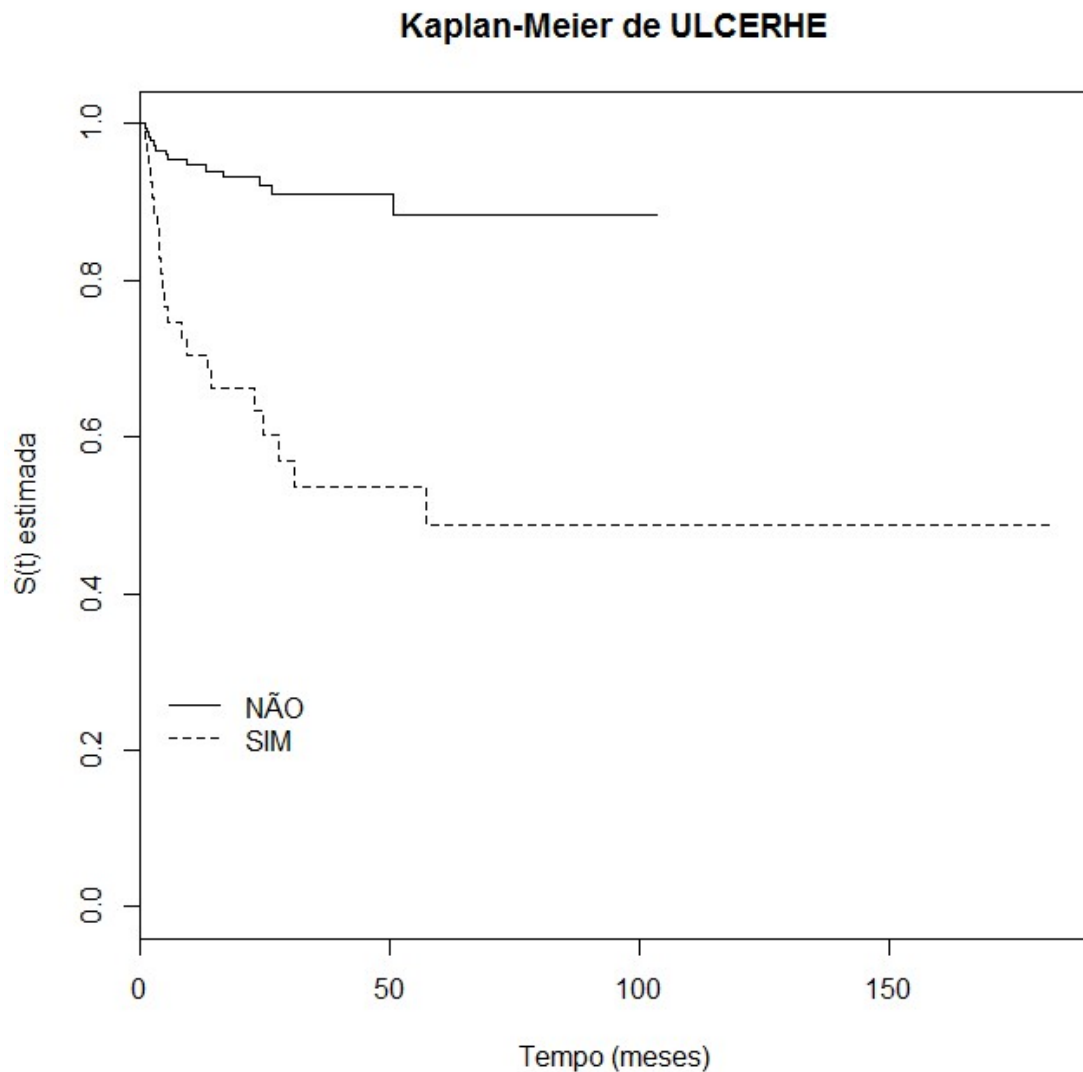


Figura 7: **Gráfico da Análise de Kaplan-Meier da Covariável ULCERHE**

De acordo com a figura acima, os pacientes com ausência de ulceração possuem maior risco de sobrevivência quando comparados com os pacientes com presença de ulceração.



4.2. Análise Univariada

Realizando a análise univariável para definir quais variáveis serão utilizadas na análise multivariável, temos, na tabela 2, os valores p encontrados, através do logrank.

Tabela 2: Valores p da Análise de Sobrevida

Variáveis	Valor p
GENERO	0.0272
GRUPOIDADE	0.189
LOCALMMPR	0.566
TIPOHE	< 0.001
CATBRESLOW	< 0.001
ULCERHE	< 0.001

Assim, por o $p > 0.25$, a variável LOCALMMPR não entra na análise Multivariável.

4.3. Análise Multivariada

Utilizando as variáveis GENERO, GRUPOIDADE, LOCALMMPR, TIPOHE, CATBRESLOW e ULCERHE, fizemos a Análise Multivariada sem interação. Pelo o resultado do modelo sem interação, a variável GRUPOIDADE foi rejeitada. Realizando a análise Multivariada com interação, temos que as interações não entraram no modelo final. Assim, o parâmetros do modelo se encontram na Tabela 5.

Tabela 5: Coeficientes das variáveis no modelo

Variável	β	exp (β) (IC - 95%)	Valor p
GENERO (M)	0.8323	2.2987 (1.1727 - 4.506)	0.015357
TIPOHE (LENTIGINOSO ACRAL)	0.4426	1.5568 (0.4857 - 4.990)	0.456362
TIPOHE (NODULAR)	1.0687	2.9115 (1.1691 - 7.251)	0.021697
CATBRESLOW (>4mm)	2.2380	9.3750 (2.4936 - 35.246)	0.000925
CATBRESLOW (1-4mm)	1.2848	3.6138 (1.0349 - 12.619)	0.044038
ULCERHE (SIM)	0.7942	2.2126 (1.0627 - 4.607)	0.033799

Utilizando dos Resíduos do Schoenfeld (Tabela 6), se obteve a aprovação do modelo e os gráficos dos resíduos (Figura.8).

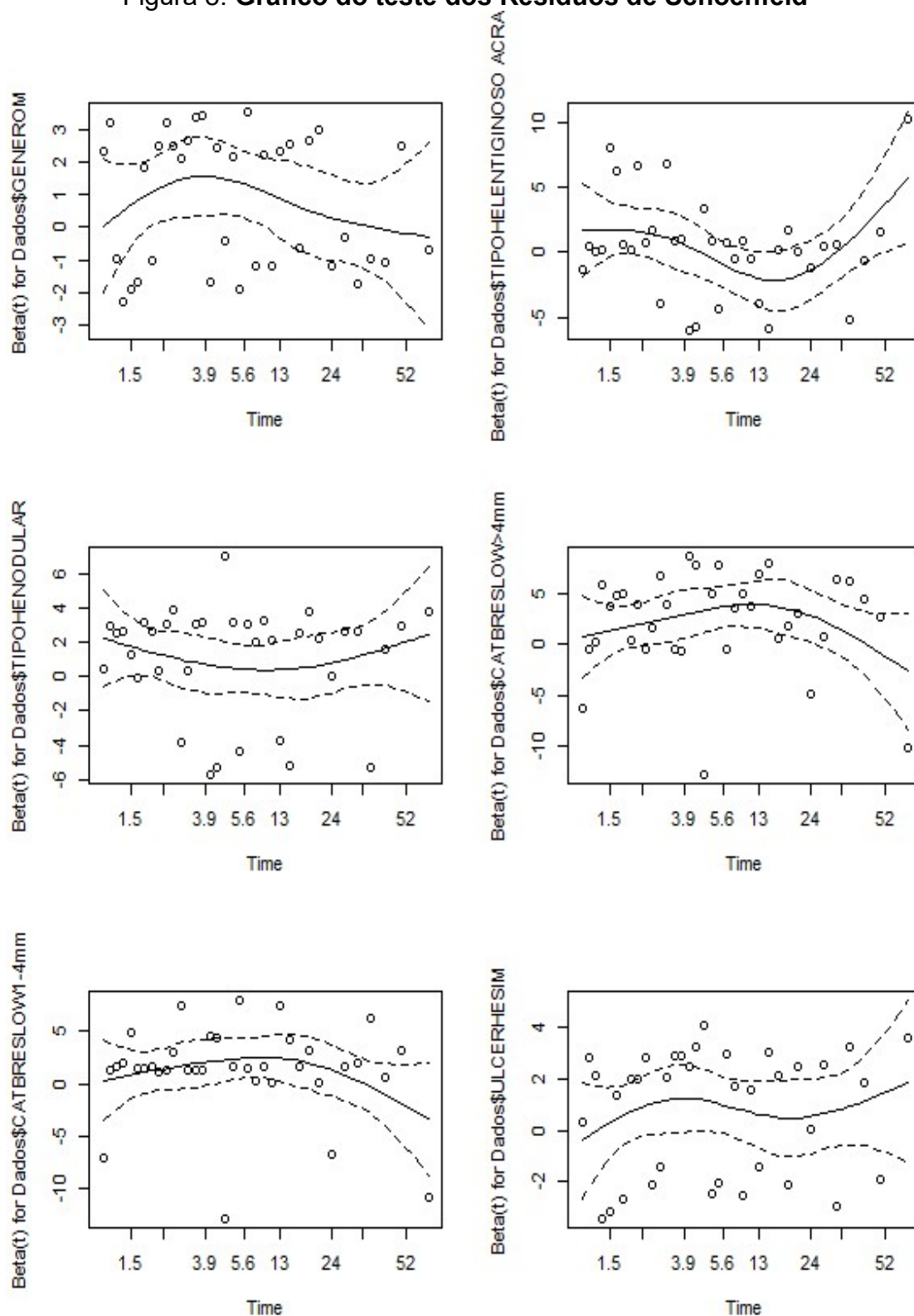
Tabela 6: Coeficientes do teste dos Resíduos de Schoenfeld



Variáveis	rho	chisq	Valor-p
GENERO (M)	-0.1434	0.712	0.399
TIPOHE (LENTIGINOSO ACRAL)	0.1305	0.671	0.413
TIPOHE (NODULAR)	0.0690	0.220	0.639
CATBRESLOW (>4mm)	-0.1893	1.794	0.180
CATBRESLOW (1-4mm)	-0.2359	2.604	0.107
ULCERHE (SIM)	0.0569	0.130	0.718
GLOBAL		4.010	0.675



Figura 8: Gráfico do teste dos Resíduos de Schoenfeld





Fatores prognóstico para metástase no melanoma
http://www.est.ufmg.br/~enricoc/pdf/avancados_medicina/projeto4_obsr.pdf



5. Interpretação do Modelo

Considerando o valor da Taxa de Incidência (Hazard) do GENERO (M) ser 2.2987 (1.1727 - 4.506), temos que os homens possuem uma taxa de evolução para metástase de 1,30 vezes a mais que as mulheres.

Considerando o valor da Taxa de Incidência (Hazard) do TIPOHE (LENTIGINOSO ACRAL) ser 1.5568 (0.4857 - 4.990), temos que o tipo Lentiginoso Acral possui uma taxa de evolução para metástase de 0,56 vezes a mais que o Extensivo Superficial + Lentigo Maligno.

Considerando o valor da Taxa de Incidência (Hazard) do TIPOHE (NODULAR) ser 2.9115 (1.1691 - 7.251), temos que o tipo Nodular possui taxa de evolução para metástase de 1,91 vezes a mais que o Extensivo Superficial + Lentigo Maligno.

Considerando o valor da Taxa de Incidência (Hazard) do CATBRESLOW (>4mm) ser 9.3750 (2.4936 - 35.246), temos que o tamanho >4mm possui uma taxa de evolução para metástase de 8,38 vezes a mais que aqueles com o tamanho ≤1mm.

Considerando o valor da Taxa de Incidência (Hazard) do CATBRESLOW (1-4mm) ser 3.6138 (1.0349 - 12.619), temos que o tamanho entre 1mm e 4mm possui uma taxa de evolução para metástase de 2,61 vezes a mais que aqueles com o tamanho ≤1mm.

Considerando o valor da Taxa de Incidência (Hazard) do ULCERHE (SIM) ser 2.2126 (1.0627 - 4.607), temos que melanomas com presença de ulceração possuem taxa de evolução para metástases de 1,21 vezes a mais que aqueles sem presença de ulceração.