



Modelo de Regressão Gompertz Aplicado a Dados de Melanoma

John Wendell Labis Melo^{1*}, Alex Leal Mota^{2*} (PQ)

^{1,2}Universidade Federal do Amazonas, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística, Programa de Pós-Graduação em Matemática, Av. Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 6200, Coroado I, 69067-005, Manaus AM, Brasil.

*john.wendell17@gmail.com

Palavras-Chave: Análise de sobrevivência, Melanoma, Regressão Gompertz, Razão de risco.

Introdução

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna com significativo potencial metastático, cuja incidência tem aumentado globalmente, representando um importante problema de saúde pública⁴. No Brasil, estima-se milhares de novos casos anualmente, com elevado custo social e econômico⁵. O prognóstico dos pacientes é altamente influenciado por fatores como estadiamento clínico, idade e tratamentos recebidos, tornando crucial a identificação precisa dos determinantes da sobrevivência¹.

A análise de sobrevivência constitui o conjunto de técnicas estatísticas apropriadas para estudar o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, como o óbito por câncer, na presença de censura³. Métodos não paramétricos, como o estimador de Kaplan-Meier e o teste log-rank, são fundamentais para comparações iniciais entre grupos. No entanto, uma limitação crucial dessas abordagens é sua incapacidade de quantificar o efeito isolado e combinado de múltiplas covariáveis na função de risco dos pacientes.

O objetivo deste trabalho é analisar a sobrevida de pacientes com melanoma utilizando o modelo de regressão de Gompertz, levando em conta fatores como idade no momento do diagnóstico, sexo, estadiamento clínico e tratamentos realizados.

Material e Métodos

O estudo utilizou dados de 7.823 pacientes extraídos do registro de câncer do estado de São Paulo, diagnosticados entre os anos de 2000 e 2014, com seguimento até o ano de 2018⁶. As variáveis consideradas na análise incluíram: tempo de sobrevida (em anos), indicador de censura, idade ao diagnóstico, gênero, estágio clínico conforme a classificação AJCC (American Joint Committee on Cancer) e informações sobre a realização de tratamento por cirurgia, radioterapia e quimioterapia. No conjunto de dados foram observadas 2081 mortes devido ao melanoma e 5742 censuras.

A abordagem metodológica combinou o uso do estimador de Kaplan-Meier para a estimação das funções de sobrevivência, o teste log-rank para comparação entre grupos e a modelagem de sobrevivência com o modelo de regressão paramétrico Gompertz, com o objetivo de

identificar e quantificar os principais fatores prognósticos associados à sobrevida dos pacientes.

O modelo de regressão Gompertz possui funções de sobrevivência e risco dadas, respectivamente por:

$$S(t | \mathbf{x}) = \exp \left\{ -\frac{\alpha}{\kappa} (e^{\kappa t} - 1) \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}) \right\}, \quad t > 0$$

e

$$\lambda(t | \mathbf{x}) = \alpha \exp \{ \kappa t + \mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta} \} \quad t > 0,$$

onde $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)^\top$ é um vetor de covariáveis observadas, $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de parâmetros associado às covariáveis, $\kappa > 0$ e $\alpha > 0$ são parâmetros de forma e escala, respectivamente. Se $\kappa < 0$, a distribuição Gompertz é dita ser “defeituosa”², uma vez que sua função de sobrevivência converge para a constante $p_0 = \exp \left(\frac{\alpha \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta})}{\kappa} \right)$ quando $t \rightarrow \infty$, que pode ser interpretada como uma fração de cura ou de sobreviventes de longa duração na população do estudo. Quando $\kappa = 0$, obtém-se o modelo de regressão exponencial como um caso especial.

Resultados e Discussão

A *cirurgia* foi o tratamento mais frequente na amostra (88,29%), enquanto *quimioterapia* (15,90%) e *radioterapia* (8,51%) apresentaram as menores proporções. Verificou-se que 49,41% dos pacientes eram do sexo masculino. Um total de 68,15% dos casos de melanoma foi classificado nos estágios clínicos I ou II, indicando diagnóstico em fase inicial da doença. Além disso, 52,96% dos pacientes tinham idade superior a 60 anos.

Na Figura 1 são apresentadas as curvas de sobrevivência para as covariáveis, estimadas pelo Kaplan-Meier. A análise visual das curvas revela padrões distintos de sobrevivência entre os subgrupos de pacientes. Observa-se que indivíduos do sexo feminino apresentam maior probabilidade de sobrevivência em relação aos do sexo masculino. A realização de cirurgia está associada a curvas de sobrevivência mais elevadas, evidenciando o efeito benéfico do tratamento cirúrgico. Em contrapartida, pacientes submetidos à radioterapia ou à quimioterapia apresentam menores probabilidades de sobrevivência, o que pode ser explicado pela maior frequência desses tratamentos em pacientes nos estágios avançados.

dos da doença. Observa-se que apenas 2,8% dos pacientes em estágios iniciais (I ou II) receberam radioterapia, enquanto essa proporção sobe para 20,8% entre aqueles nos estágios avançados (III ou IV). De forma semelhante, a quimioterapia foi aplicada a 4,4% dos pacientes nos estágios iniciais, contra 40,5% nos estágios avançados. Quanto ao estadiamento clínico, indivíduos nos estágios iniciais apresentam curvas de sobrevivência superiores às dos estágios avançados, reforçando o impacto prognóstico negativo da progressão tumoral. Por fim, pacientes com idade ≤ 60 anos exibem melhor sobrevida global, destacando a relevância da idade como fator prognóstico. Todas essas diferenças na sobrevida entre os subgrupos são estatisticamente significativas, uma vez que os testes de log-rank apresentaram p -valores inferiores a 5%.

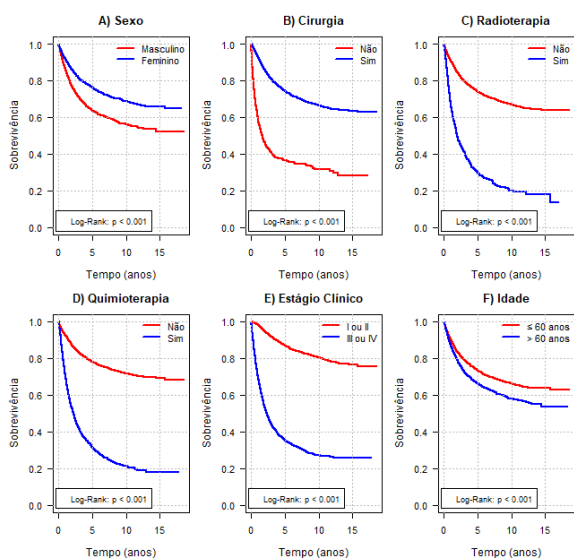


Figura 1: Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para as covariáveis observadas no estudo.

Foram ajustados os modelos de regressão de Gompertz, Weibull e Gama Generalizado, sendo o de Gompertz aquele com o melhor desempenho (menor valor de AIC). A Tabela 1 apresenta as estimativas dos parâmetros do modelo de regressão Gompertz. Note que $\hat{\kappa} < 0$ indica que a função de risco dos pacientes decresce ao longo do tempo e sugere a existência de uma fração de cura na população. Além disso, todos os coeficientes β foram estatisticamente significativos ao nível de 5% (IC 95% não inclui zero), indicando a influência das covariáveis no risco de óbito.

Tabela 1: Estimativas dos parâmetros.

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	IC (95%)
κ	-0,159	0,010	(-0,178; -0,14)
α	0,081	0,006	(0,069; 0,093)
β_1 (Sexo:F)	-0,362	0,045	(-0,45; -0,274)
β_2 (Cirurgia: Sim)	-0,754	0,054	(-0,859; -0,649)
β_3 (Radio: Sim)	0,380	0,058	(0,267; 0,493)
β_4 (Quimio: Sim)	0,447	0,052	(0,345; 0,549)
β_5 (EC: III ou IV)	1,674	0,054	(1,568; 1,78)
β_6 (Idade>60)	0,290	0,044	(0,203; 0,377)

As estimativas dos coeficientes de regressão ($\hat{\beta}$) permitem interpretar diretamente o efeito de cada fator por

meio da razão de riscos (RR). Pacientes do sexo feminino mostrou-se um fator protetor, com razão de risco ($RR = 0,696$ e $IC(95\%) = (0,6349; 0,7577)$) reduzindo o risco de óbito em 30,4% quando comparado com pacientes do sexo masculino. Da mesma forma, a realização da cirurgia apresentou um forte efeito protetor, associado a uma redução de 52,9% ($RR = 0,471$ e $IC(95\%) = (0,421; 0,520)$) no risco de morte. Entretanto, pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia tiveram um aumento de risco de 46,2% ($RR = 1,462$ e $IC(95\%) = (1,296; 1,629)$) e 56,4% ($RR = 1,564$), respectivamente. O estágio clínico avançado mostrou-se o fator de risco mais impactante, elevando o risco de óbito em 433,3% ($RR = 5,333$ e $IC(95\%) = (4,769; 5,898)$) em relação aos estágios iniciais. Por fim, a idade superior a 60 anos também foi associada a um aumento significativo de 33,7% ($RR = 1,337$ e $IC(95\%) = (1,221; 1,452)$) no risco.

Conclusões

A análise do modelo de regressão Gompertz revelou que a sobrevida dos pacientes com melanoma é marcadamente influenciada pelo estágio da doença e pelo tipo de tratamento. A sobrevida mais favorável está diretamente associada ao diagnóstico em estágios iniciais e à realização de cirurgia. Em contrapartida, a sobrevida reduzida observada em pacientes submetidos à quimioterapia ou radioterapia não deve ser interpretada como um efeito negativo desses tratamentos, mas sim como um reflexo da maior gravidade da doença nesses subgrupos, nos quais essas terapias são indicadas.

O modelo permitiu quantificar como cada fator modifica a trajetória de sobrevida: enquanto a cirurgia e o sexo feminino estão associados a uma sobrevida prolongada, o estágio avançado e a idade superior a 60 anos reduzem o tempo de vida dos pacientes.

Agradecimentos

À CAPES pelo suporte financeiro.

Referências

- [1] Balch, C. M.; Buzaid, A. C.; Soong, S. J. et al. Final version of the american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 19(16):3635–3648. 2001.
- [2] Calsavara, V. F.; Rodrigues, A. S.; Rocha, R.; Louzada, F.; Tomazella, V.; Souza, A. C.; Costa, R. A.; Francisco, R. P. Zero-adjusted defective regression models for modeling lifetime data. *Journal of Applied Statistics*, 46(13):2434–2459. 2019.
- [3] Colosimo, E. A.; Giolo, S. R. Análise de sobrevivência aplicada. 2006.
- [4] Ervik, M.; Lam, F.; Ferlay, J. et al. Cancer today. *International Agency for Research on Cancer*. Disponível em: <http://geo.iarc.fr/today>. 2016.
- [5] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil*. INCA, Rio de Janeiro. 2018.
- [6] Molina, K. C.; Calsavara, V. F.; Tomazella, V. D.; Milani, E. A. Survival models induced by zero-modified power series discrete frailty: application with a melanoma data set. *Statistical Methods in Medical Research*, 30(8):1874–1889. 2021.