
Associação entre invasão vascular linfática na densidade vascular linfática e mortalidade em pacientes com câncer de mama: estudo transversal

DOCUMENTO: SAR-2023-007-TG-v01

De: Felipe Figueiredo Para: Teresa Gutman

2023-02-06

SUMÁRIO

1	LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
2	CONTEXTO.....	2
2.1	Objetivos.....	2
3	METODOLOGIA.....	2
4	RESULTADOS.....	3
4.1	População do estudo e acompanhamento.....	3
4.2	Análise inferencial.....	7
5	OBSERVAÇÕES E LIMITAÇÕES.....	8
6	CONCLUSÕES.....	9
7	REFERÊNCIAS.....	9
8	APÊNDICE.....	10
8.1	Análise exploratória de dados.....	10
8.2	Disponibilidade.....	13
8.3	Dados utilizados.....	13

Associação entre invasão vascular linfática na densidade vascular linfática e mortalidade em pacientes com câncer de mama: estudo transversal

Histórico do documento

Versão	Alterações
01	Versão inicial

1 LISTA DE ABREVIATURAS

2 CONTEXTO

2.1 Objetivos

1. Avaliar a associação entre a invasão vascular linfática e a densidade vascular linfática peritumoral e intratumoral, mensuradas pelo marcador D2-40;
2. Avaliar a associação entre a invasão vascular linfática e a mortalidade;
3. Avaliar a associação entre a invasão vascular linfática e indicadores de patológico;
4. Avaliar a associação entre a invasão vascular linfática e o número de linfonodos acometidos;
5. Avaliar a associação entre a invasão vascular linfática e o tamanho do tumor.

3 METODOLOGIA

Os procedimentos de limpeza de dados, desenho do estudo e métodos de análise usados neste relatório estão descritos no documento anexo **SAP-2023-007-TG-v01**.

Esta análise foi realizada utilizando-se o software R versão 4.2.1.

4 RESULTADOS

4.1 População do estudo e acompanhamento

No total foram incluídos 100 participantes na análise, dos quais 56 (56%) compunham o grupo com IVL (Tabela 1). A média (DP) de DVL IT observada na amostra de estudo foi 1.66 (0.94) enquanto a DVL PT foi 9.46 (2.74).

O estadiamento pT com maior prevalência na amostra foi 43 (43%), o estadiamento pM foi 29 (29%) e a maior parte da amostra não experimentou ocorrência de metástase à distância (pN = 78 (78%)).

Tabela 1 Características dos participantes incluídos no estudo.

Características	N = 100
IVL, n (%)	56 (56%)
Óbito, n (%)	67 (67%)
DVL (IT), Média (Desvio Padrão)	1.66 (0.94)
DVL (PT), Média (Desvio Padrão)	9.46 (2.74)
Grau, n (%)	
0	3 (3.0%)
1	13 (13%)
2	55 (55%)
3	29 (29%)
Subtipo molecular, n (%)	
Luminal A	35 (35%)
Luminal B	48 (48%)
HER2+	6 (6.0%)
Triplo negativo	11 (11%)
pT, n (%)	
T0	3 (3.0%)
T1	14 (14%)
T2	43 (43%)
T3	12 (12%)
T4	28 (28%)
pN, n (%)	

Relatório de Análise Estatística (SAR)

N0	28 (28%)
N1	22 (22%)
N2	21 (21%)
N3	29 (29%)
pM, n (%)	
M0	78 (78%)
M1	22 (22%)
Tamanho do tumor (mm), Média (Desvio Padrão)	43 (26)
Número de linfonodos, Média (Desvio Padrão)	6 (8)
KI67, Média (Desvio Padrão)	19 (20)

Na figura 1 vê-se as distribuições dos indicadores categóricos, em ambos os grupos de participantes. A mortalidade (obito), pM e CM=4 apresentam distribuições semelhantes em ambos os grupos. O grau 0 do tumor não foi observado no grupo livre de IVL, assim como o estadiamento pT=T0. Apenas 1 (1.8%) participante tinha estadiamento pN=N0 no grupo com IVL.

Relatório de Análise Estatística (SAR)

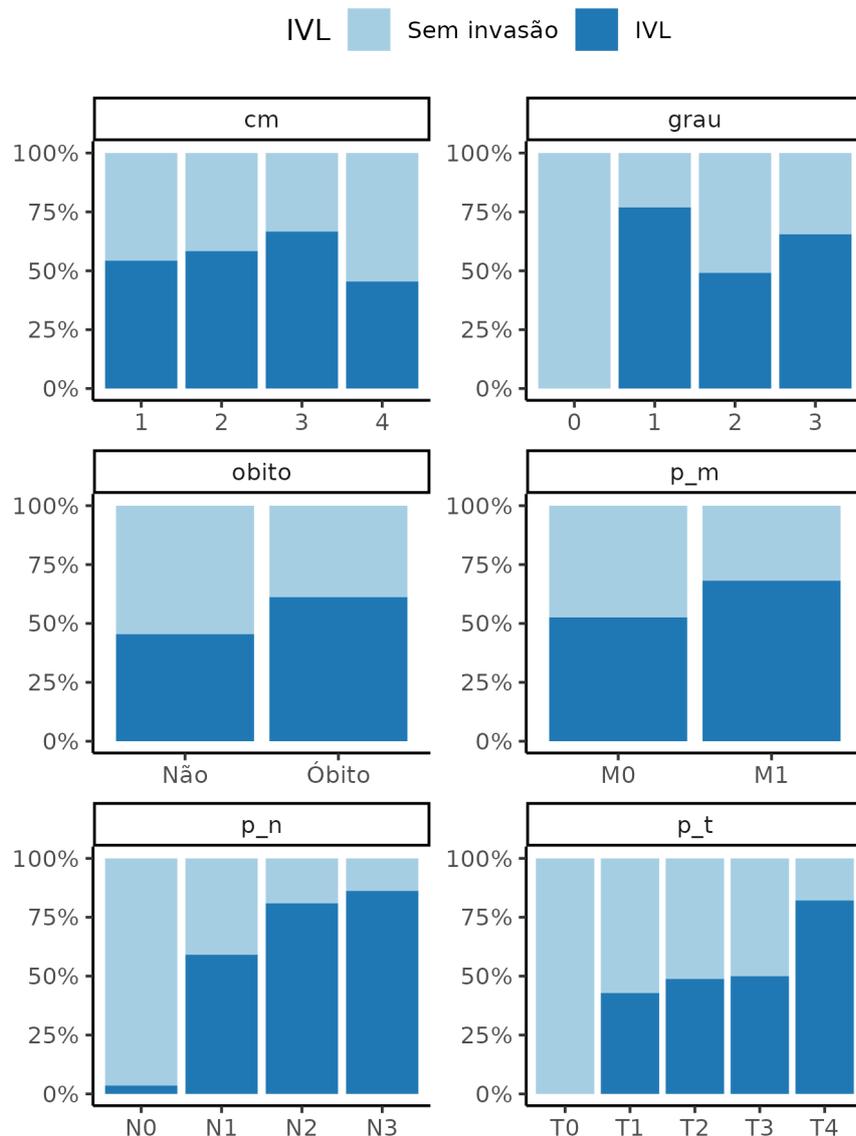


Figura 1 Distribuição de ocorrência de cada CM=4, grau do tumor, mortalidade (óbito), e indicadores de estadiamento (pM, pN e pT).

Relatório de Análise Estatística (SAR)

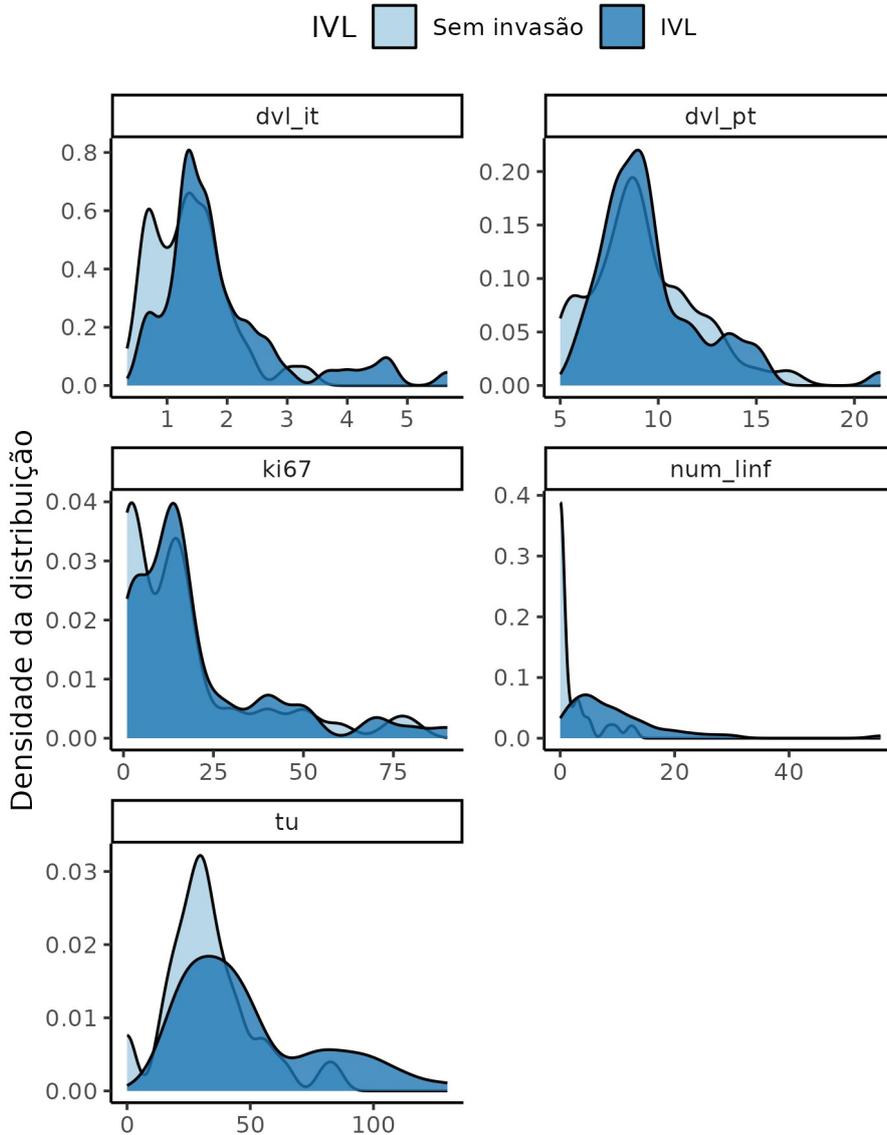


Figura 2 Densidade de distribuição da DVL, KI67, número de linfonodos et tamanho do tumor.

A figura 2 mostra as densidades das distribuições das variáveis contínuas em cada grupo. Ambas DVL exibem acumulações de frequências em tendências centrais semelhantes entre os grupos, assim como o KI-67. Apesar da localização da tendência central ser semelhante entre os grupos, tanto a DVL IT como o KI67 parecem ter uma distribuição bimodal no grupo livre de IVL. O tamanho do tumor (TU) parece ter sua tendência central em localizações semelhantes em ambos os grupos, mas o grupo IVL positivo

Relatório de Análise Estatística (SAR)

parece ter uma distribuição bimodal mais bem definida que o grupo livre de IVL. O número de linfonodos acometidos no grupo livre de IVL parece ter uma acumulação substancialmente maior em números baixos, enquanto o grupo IVL positivo possui uma amplitude maior em sua distribuição.

Diferenças nestas distribuições serão testadas na próxima seção. Todas as distribuições apresentam uma assimetria com cauda longa à direita, o que justifica a escolha do teste não paramétrico nos testes de significância.

4.2 Análise inferencial

A DVL IT parece ser maior no grupo IVL quando comparada ao grupo livre de IVL ($p=0.009$), mas notou-se uma maior variabilidade observada na distribuição deste grupo (Tabela 2). Ambos os grupos parecem ter ocorrências semelhantes tanto na DVL PT quanto na mortalidade.

Tabela 2 Comparação entre os indicadores entre os grupos livre de IVL e IVL positivo.

Características	Total, N = 100	0, N = 44	1, N = 56	Valor p
Óbito, n (%)	67 (67%)	26 (59%)	41 (73%)	0.198
DVL (IT), Média (Desvio Padrão)	1.66 (0.94)	1.37 (0.64)	1.89 (1.07)	0.009
DVL (PT), Média (Desvio Padrão)	9.46 (2.74)	9.23 (2.65)	9.65 (2.82)	0.554
Grau, n (%)				0.039
0	3 (3.0%)	3 (6.8%)	0 (0%)	
1	13 (13%)	3 (6.8%)	10 (18%)	
2	55 (55%)	28 (64%)	27 (48%)	
3	29 (29%)	10 (23%)	19 (34%)	
Subtipo molecular, n (%)				0.801
Luminal A	35 (35%)	16 (36%)	19 (34%)	
Luminal B	48 (48%)	20 (45%)	28 (50%)	
HER2+	6 (6.0%)	2 (4.5%)	4 (7.1%)	
Triplo negativo	11 (11%)	6 (14%)	5 (8.9%)	
pT, n (%)				0.006
T0	3 (3.0%)	3 (6.8%)	0 (0%)	
T1	14 (14%)	8 (18%)	6 (11%)	
T2	43 (43%)	22 (50%)	21 (38%)	
T3	12 (12%)	6 (14%)	6 (11%)	

Relatório de Análise Estatística (SAR)

T4	28 (28%)	5 (11%)	23 (41%)	
pN, n (%)				<0.001
N0	28 (28%)	27 (61%)	1 (1.8%)	
N1	22 (22%)	9 (20%)	13 (23%)	
N2	21 (21%)	4 (9.1%)	17 (30%)	
N3	29 (29%)	4 (9.1%)	25 (45%)	
pM, n (%)				0.230
M0	78 (78%)	37 (84%)	41 (73%)	
M1	22 (22%)	7 (16%)	15 (27%)	
Tamanho do tumor (mm), Média (Desvio Padrão)	43 (26)	33 (18)	50 (29)	0.003
Número de linfonodos, Média (Desvio Padrão)	6 (8)	2 (3)	10 (9)	<0.001
KI67, Média (Desvio Padrão)	19 (20)	17 (20)	20 (21)	0.233
¹ n (%); Média (Desvio Padrão) ² Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon				

A distribuição do grau do tumor foi significativamente diferente entre os grupos ($p=0.039$), assim como os estadiamentos pT ($p=0.006$) e pN ($p<0.001$). O tamanho do tumor e o número de linfonodos parecem ser maiores no grupo IVL positivo ($p=0.003$ e $p<0.001$, respectivamente). Nesta amostra não foi possível detectar diferença no CM=4 nem no KI67.

5 OBSERVAÇÕES E LIMITAÇÕES

Análise univariada

As comparações entre grupos nesta análise não combinam a variabilidade *entre* variáveis, estando portanto sujeita a viés e confundimento devido a relações entre as variáveis. Recomenda-se considerar o uso de análises multivariadas para controlar efeitos de correlação entre covariáveis.

Guideline recomendado de relato completo

A adoção dos guidelines de relato da rede EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>) têm sido ampliada em revistas científicas. Recomenda-se que todos os estudos observacionais sigam o guideline STROBE (von Elm et al, 2014).

Em particular quando um estudo retrospectivo é conduzido usando registros hospitalares de rotina, incluindo informações de prontuários, é recomendado que a extensão RECORD do guideline STROBE seja considerado (Benchimol et al, 2015).

6 CONCLUSÕES

A DVL IT foi maior no grupo IVL positivo quando comparada ao grupo livre de IVL. A DVL PT e a mortalidade foram semelhantes nos grupos.

Os estadiamentos patológicos pT e pN estão associados à IVL, mas não foi possível detectar diferença na ocorrência de metástase pM.

O número de linfonodos e o tamanho do tumor foram maiores no grupo IVL em relação ao grupo livre de IVL.

7 REFERÊNCIAS

- **SAP-2023-007-TG-v01** – Plano Analítico para Associação entre invasão vascular linfática na densidade vascular linfática e mortalidade em pacientes com câncer de mama: estudo transversal
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014 Dec;12(12):1495-9 (<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>).
- Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM; RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med.* 2015 Oct 6;12(10):e1001885 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885>).

8 APÊNDICE

8.1 Análise exploratória de dados

Subtipo molecular

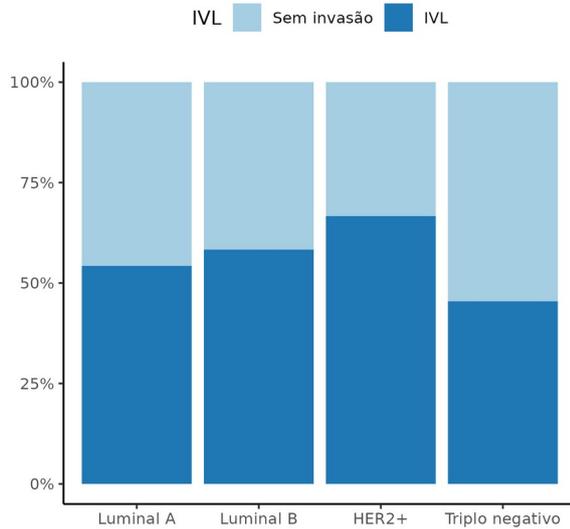


Figura A1 Versão alternativa da Figura 1.

Grau

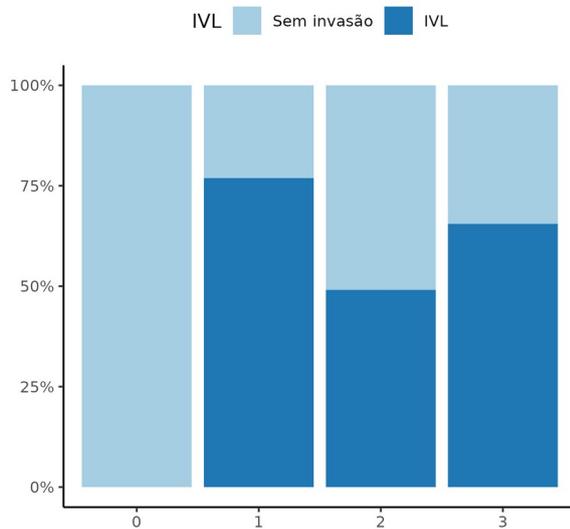


Figura A2 Versão alternativa da Figura 1.

Relatório de Análise Estatística (SAR)

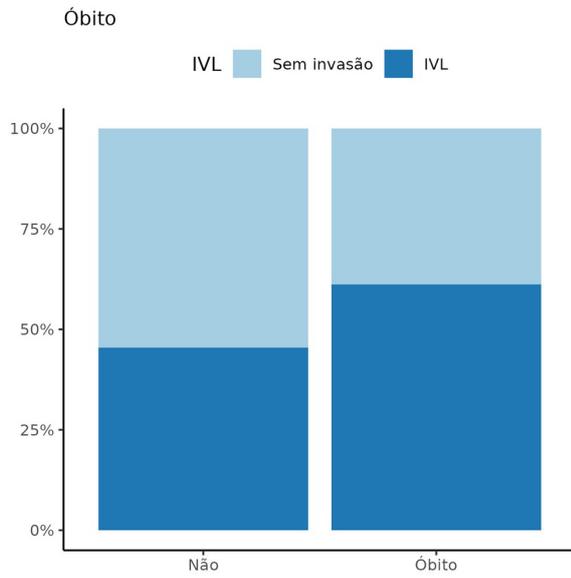


Figura A3 Versão alternativa da Figura 1.

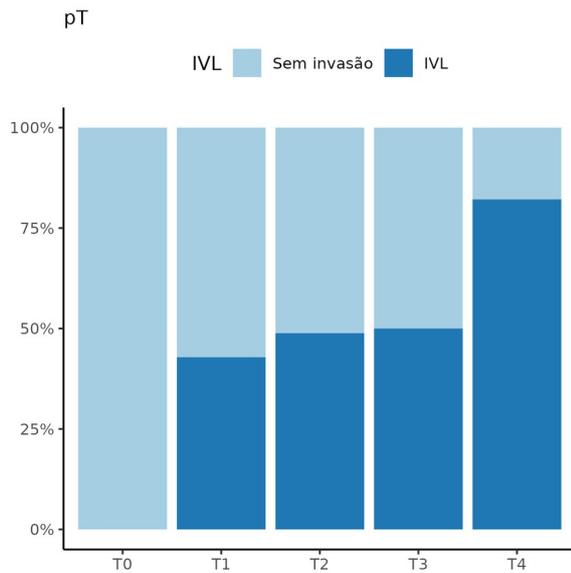


Figura A4 Versão alternativa da Figura 1.

Relatório de Análise Estatística (SAR)

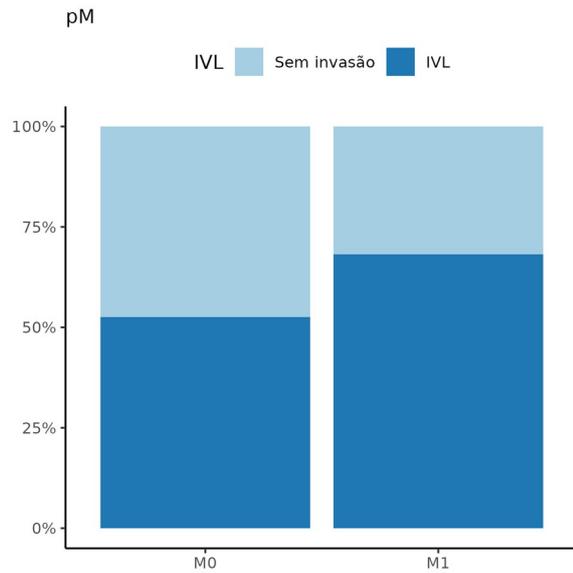


Figura A5 Versão alternativa da Figura 1.

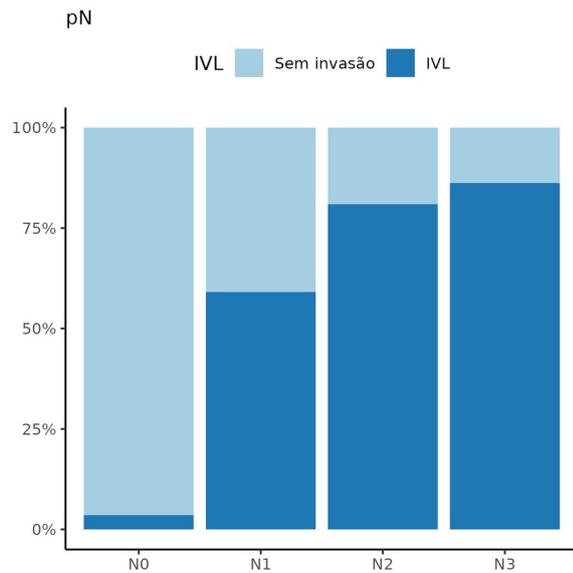


Figura A6 Versão alternativa da Figura 1.

8.2 Disponibilidade

Todos os documentos gerados nessa consultoria foram incluídos no portfólio do consultor.

O portfólio pode ser visto em:

<https://philsf-biostat.github.io/SAR-2023-007-TG/>

8.3 Dados utilizados

A tabela A1 mostra a estrutura da tabela de dados analíticos.

Tabela A1 Estrutura da tabela de dados analíticos

id	exposure	obito	dvl_it	dvl_pt	grau	cm	p_t	p_n	p_m	tu	num_linf	ki67
1												
2												
3												
...												
N												

Os dados utilizados neste relatório não podem ser publicados online por questões de sigilo.