

# 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.....	10
8.3	Dados utilizados.....	10

# 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%)
CM=4, n (%)	
1	35 (35%)
2	48 (48%)
3	6 (6.0%)
4	11 (11%)
pT, n (%)	
T0	3 (3.0%)
T1	14 (14%)
T2	43 (43%)
T3	12 (12%)
T4	28 (28%)
pN, n (%)	

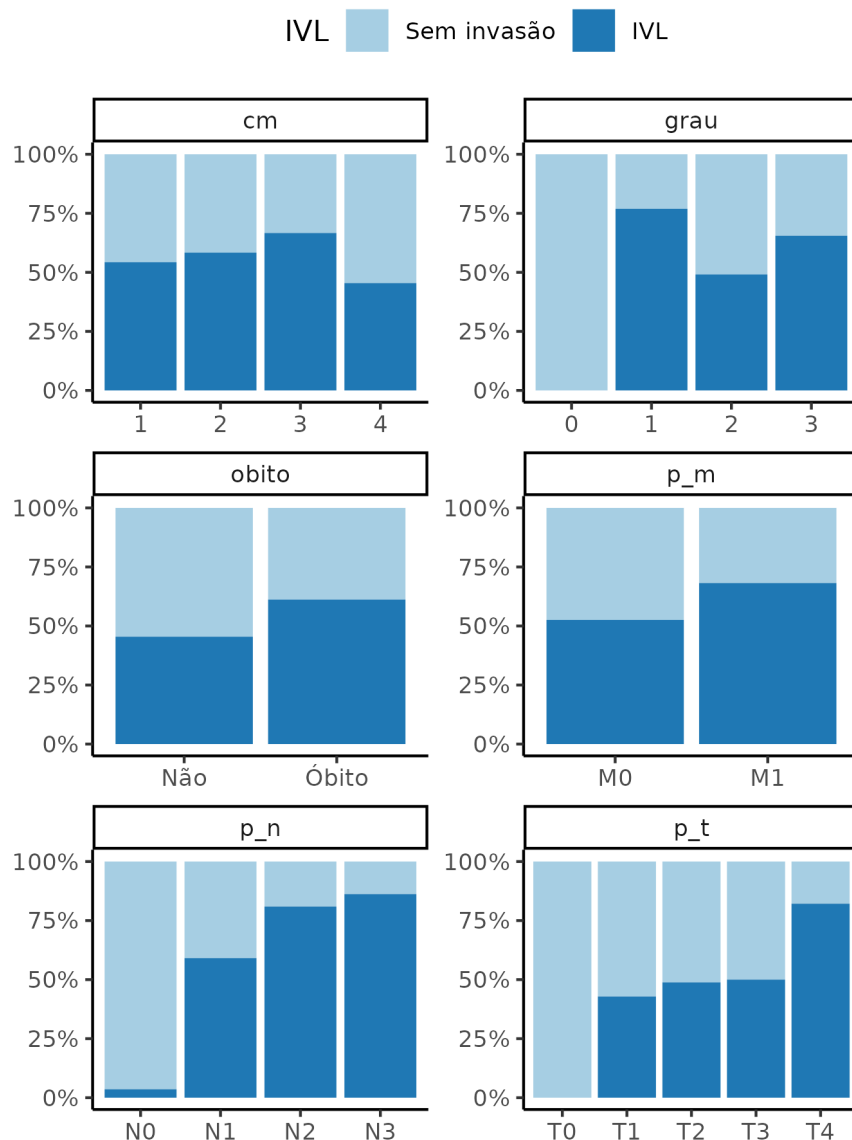
## Relatório de Análise Estatística (SAR)

---

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

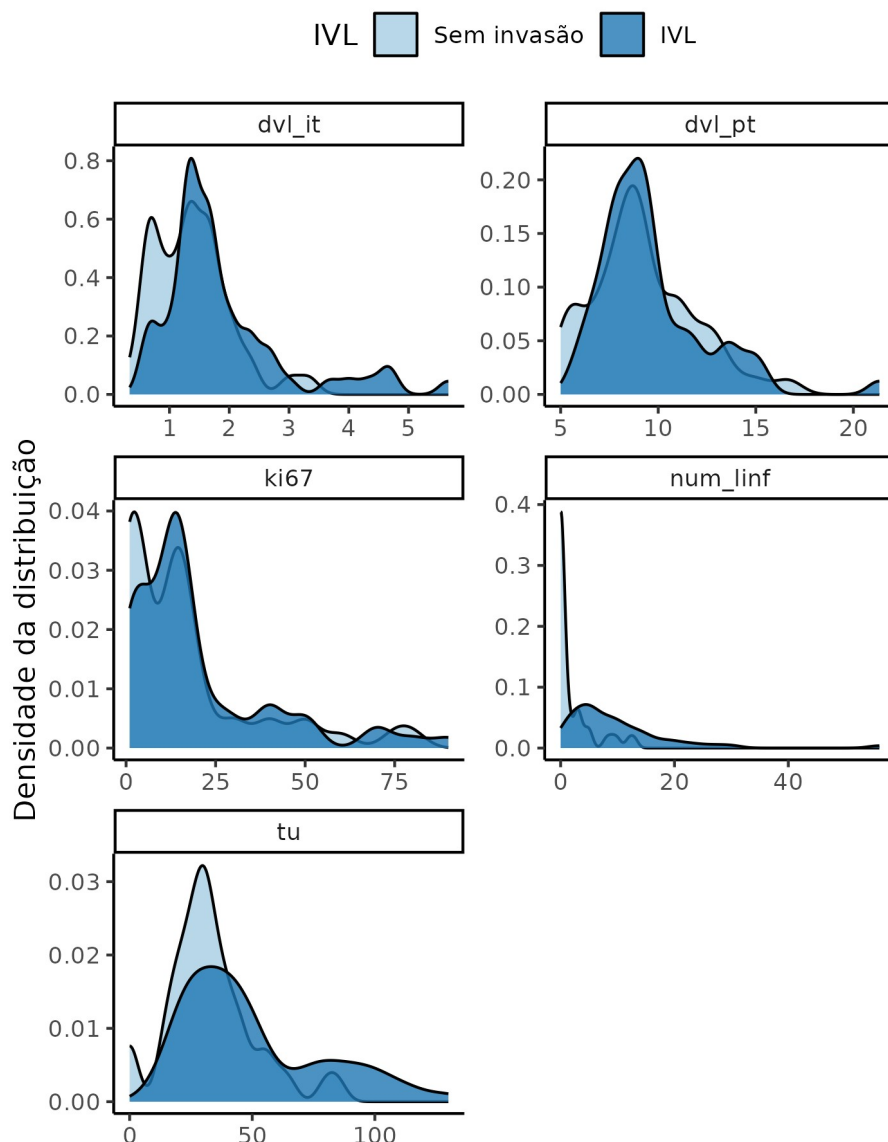
Na figura 1 vê-se as distribuições dos indicadores categóricos, em ambos os grupos de participantes. A mortalidade (obito), pM e CM=4 apresentam distribuições semelhantes em ambos os grupos. O grau 0 do tumor não foi observado no grupo livre de IVL, assim como o estadiamento pT=T0. Apenas 1 (1.8%) participante 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)	<b>0.009</b>
DVL (PT), Média (Desvio Padrão)	9.46 (2.74)	9.23 (2.65)	9.65 (2.82)	0.554
Grau, n (%)				<b>0.039</b>
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%)	
CM=4, n (%)				0.801
1	35 (35%)	16 (36%)	19 (34%)	
2	48 (48%)	20 (45%)	28 (50%)	
3	6 (6.0%)	2 (4.5%)	4 (7.1%)	
4	11 (11%)	6 (14%)	5 (8.9%)	
pT, n (%)				<b>0.006</b>
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%)	
<b>pN, n (%)</b>				<b>&lt;0.001</b>
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%)	
<b>pM, n (%)</b>				0.230
M0	78 (78%)	37 (84%)	41 (73%)	
M1	22 (22%)	7 (16%)	15 (27%)	
<b>Tamanho do tumor (mm), Média (Desvio Padrão)</b>	43 (26)	33 (18)	50 (29)	<b>0.003</b>
<b>Número de linfonodos, Média (Desvio Padrão)</b>	6 (8)	2 (3)	10 (9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>KI67, Média (Desvio Padrão)</b>	19 (20)	17 (20)	20 (21)	0.233
<sup>1</sup> n (%); Média (Desvio Padrão) <sup>2</sup> 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 à viés e confundimento devido a relações entre as variáveis. Recomenda-se considerar o uso de análises multivariadas para controlar efeitos de correlação entrecovariáveis.

### 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

N/A

### 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.