

Métodos não paramétricos

Ou: o que fazer caso seus dados não sejam normais?

Felipe Figueiredo

Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - Testes para 2 amostras
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Resumo

Aprofundamento

Discussão da leitura obrigatória da aula passada

Pathol Oncol Res. 2018 Apr;24(2):289-296. doi: 10.1007/s12253-017-0232-4. Epub 2017 May 4.

Expression of Hypoxia-Associated Protein HIF-1 α in Follicular Thyroid Cancer is Associated with Distant Metastasis.

Klaus A¹, Fathi O¹, Tatjana TW², Bruno N³, Oskar K⁴.

⊕ Author information

Abstract

Follicular thyroid carcinomas (FTCs) are the second most common malignant neoplasia of the thyroid and in general its prognosis is quite favorable. However, the occurrence of metastases or non-responsiveness to radioliodine therapy worsens the prognosis considerably. We evaluated immunohistochemically the expression of hypoxia-associated proteins by hypoxia-induced factor 1 α (HIF-1 α), the stroma-remodelling marker Tenascin C, as well as markers for the epithelial-mesenchymal transition (EMT), namely E-cadherin and slug in a series of 59 sporadic FTCs. In addition, various clinicopathologic parameters were assessed like TNM-staging, age, tumor size as well as tumor characteristics like desmoplasia, necrosis, and calcification. Overexpression of HIF-1 α was seen in 29 of 59 tumors (49.2%) including 21 (35.6%) FTC with strong expression of tumor cell groups. HIF-1 α correlated significantly with metastasis ($p < 0.001$; Mann-Whitney U test), degree of desmoplasia ($p = 0.042$, Kruskal-Wallis test), tenascin C expression ($p = 0.042$, Kruskal-Wallis test), calcification ($p < 0.025$, Kruskal-Wallis test), necrosis ($p = 0.002$), age ($p = 0.011$, Kruskal-Wallis test) and tumor stage UICC ($p = 0.022$, Kruskal-Wallis test). Furthermore, metastasis was associated with the degree of desmoplasia ($p = 0.014$; Fisher's exact test), calcification ($p = 0.008$, Fisher's exact test), necrosis ($p = 0.042$, Fisher's exact test), tumor size ($p = 0.015$, Mann-Whitney U test), and age ($p = 0.001$, Mann-Whitney U test). In a Cox proportional hazards model, only metastasis remained as an independent risk factor for overall survival (hazard rate: 10.2 [95% CI, 02.19 to 47.26]; $p = 0.003$). Our data suggest that HIF-1 α plays a critical role in the remodeling of the extracellular matrix as well as metastasizing process of follicular thyroid carcinoma and targeting hypoxia-associated and -regulated proteins may be considered as potential targets for personalized medicine.

KEYWORDS: Desmoplastic stroma reaction; Follicular thyroid cancer; HIF-1 α ; Hypoxia-associated proteins; Metastasis; Tenascin

PMID: 28474313 DOI: [10.1007/s12253-017-0232-4](https://doi.org/10.1007/s12253-017-0232-4)

A hipótese da normalidade

- Todos os métodos que vimos até aqui presumem que os dados são normalmente distribuídos
- Desvios da normalidade precisam ser contornados¹
- Veremos duas maneiras: transformações e alternativas

Mas antes...

... como identificar essa necessidade?

¹ há controvérsias:

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - Testes para 2 amostras
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Visualização

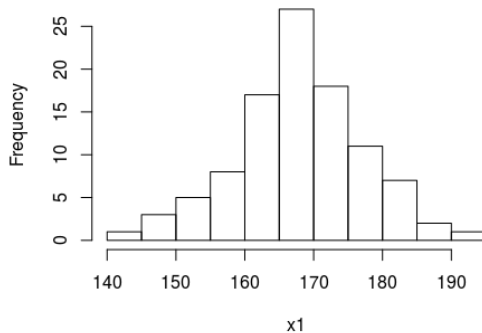
Normalidade

Transformações

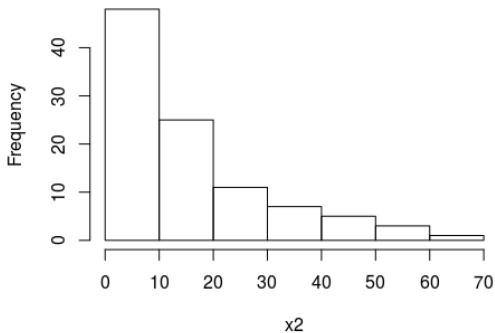
Métodos não
paramétricos

Resumo

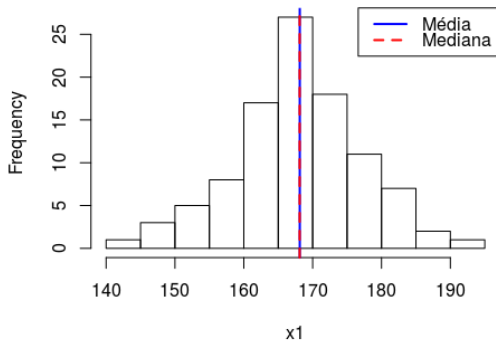
Aprofundamento



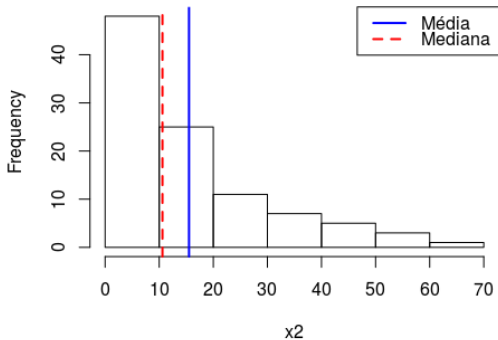
Dados normais



Dados não normais



Dados normais



Dados não normais

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Visualização

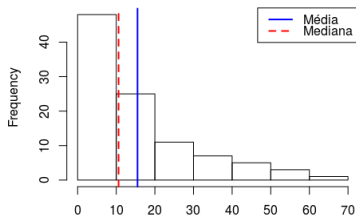
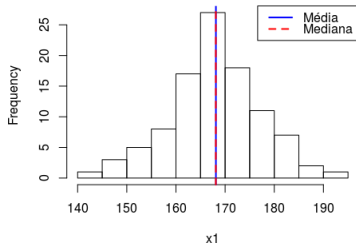
Normalidade

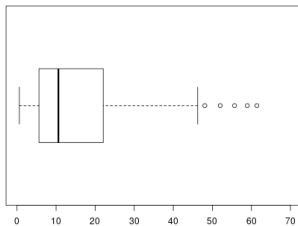
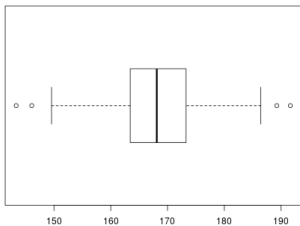
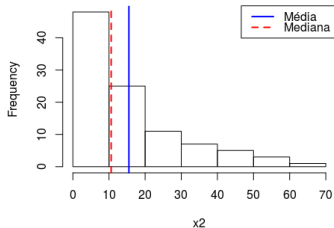
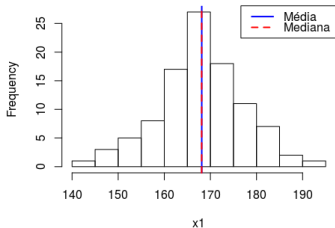
Transformações

Métodos não
paramétricos

Resumo

Aprofundamento





Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Visualização

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Resumo

Aprofundamento

- Gráfico que compara os quantis da amostra com os quantis teóricos
- Adicionalmente uma reta “ideal” é sobreposta, como referência
- Dados normalmente distribuídos ficam próximos da reta

Princípio

Quanto maior o desvio da normalidade...

... maior a distância à reta

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Visualização
Normalidade

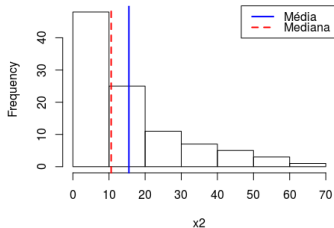
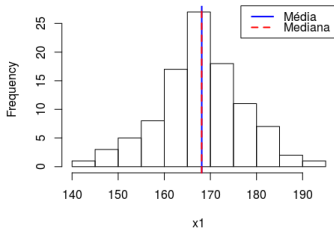
Transformações

Métodos não
paramétricos

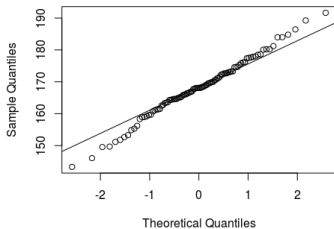
Resumo

Aprofundamento

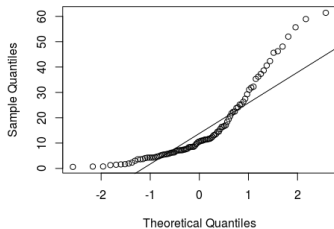
Visualização – QQ plot



Normal Q-Q Plot



Normal Q-Q Plot



Métodos não paramétricos

Felipe Figueiredo

Normalidade

Visualização

Normalidade

Transformações

Métodos não paramétricos

Resumo

Aprofundamento

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - Testes para 2 amostras
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Visualização

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Resumo

Aprofundamento

- Objetivo: é possível **determinar** se uma amostra veio de uma população normalmente distribuída?

- Objetivo: é possível **determinar** se uma amostra veio de uma população normalmente distribuída?
- Resposta curta: NÃO.

- Objetivo: é possível **determinar** se uma amostra veio de uma população normalmente distribuída?
- Resposta curta: **NÃO**.

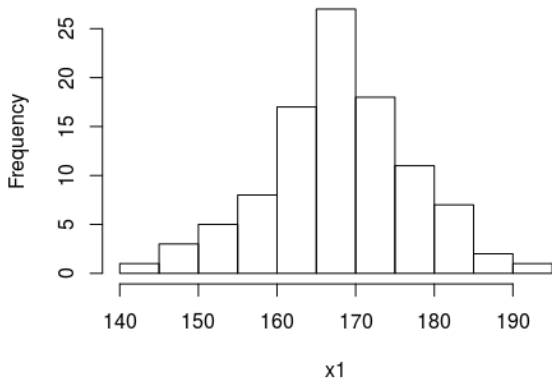
- Objetivo: é possível **determinar** se uma amostra veio de uma população normalmente distribuída?
- Resposta curta: **NÃO**.
- Resposta longa: podemos examinar se há evidências para “aceitar” esta hipótese²

² Lembre: **nunca** aceitamos uma hipótese – apenas deixamos de rejeitar H_0 .

- Shapiro-Wilk
- Anderson-Darling
- Kolmogorov-Smirnov

- Shapiro-Wilk
- Anderson-Darling
- Kolmogorov-Smirnov

Shapiro-Wilk – Rejeitamos a H_0 de normalidade?



Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Visualização

Normalidade

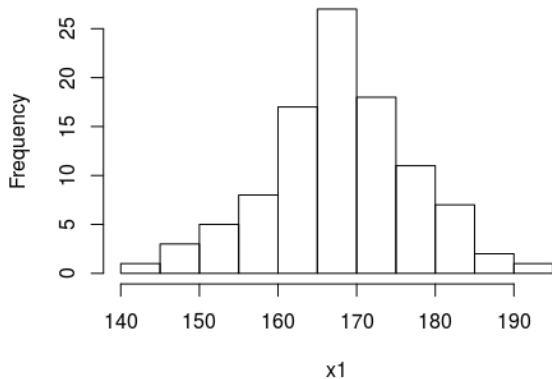
Transformações

Métodos não
paramétricos

Resumo

Aprofundamento

Shapiro-Wilk – Rejeitamos a H_0 de normalidade?



p-value = 0.7766

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Visualização

Normalidade

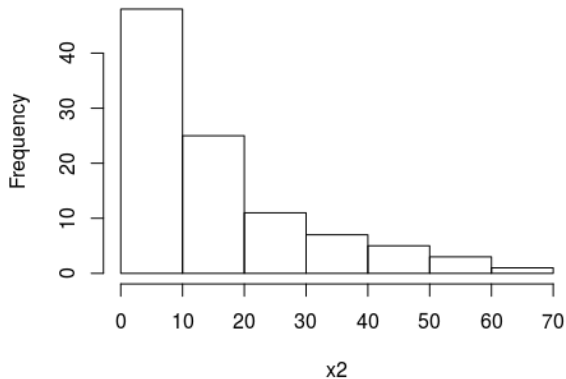
Transformações

Métodos não
paramétricos

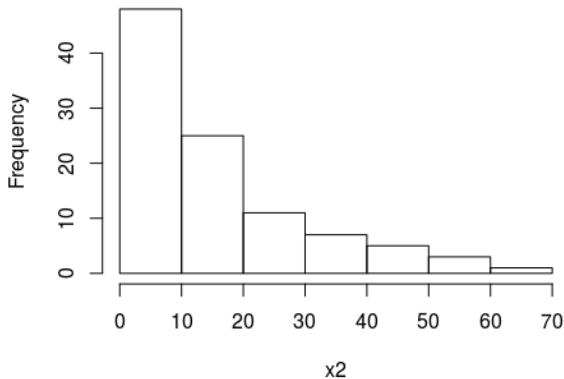
Resumo

Aprofundamento

Shapiro-Wilk – Rejeitamos a H_0 de normalidade?



Shapiro-Wilk – Rejeitamos a H_0 de normalidade?



p-value = 1.657e-09

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Visualização

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Resumo

Aprofundamento

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - Testes para 2 amostras
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações
Transformações

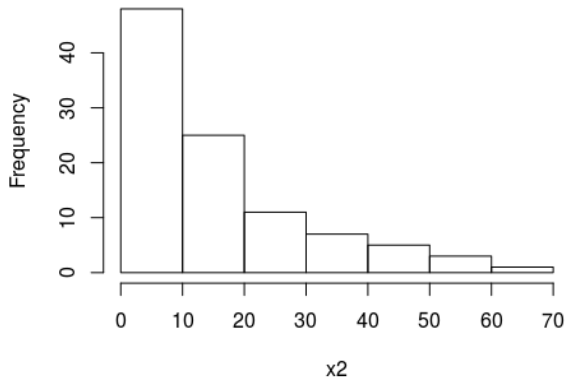
Métodos não
paramétricos

Resumo

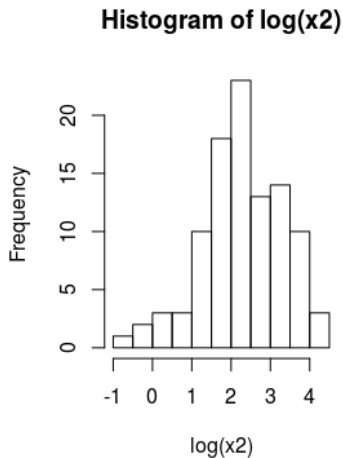
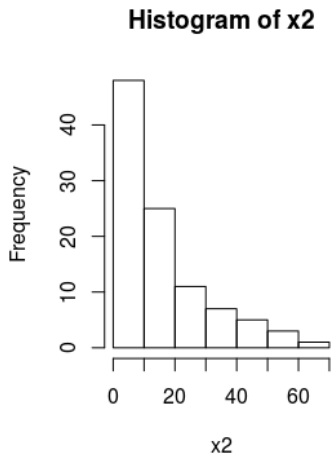
Aprofundamento

- Podemos aplicar uma transformação nos dados, para coagi-los a se aproximar das premissas requeridas
- Transformações usuais incluem:
 - logaritmo
 - exponencial
 - raiz quadrada
 - potências
- Geralmente envolve tentativa e erro ³
- **Hipóteses sobre o problema ou desenho experimental ajudam**

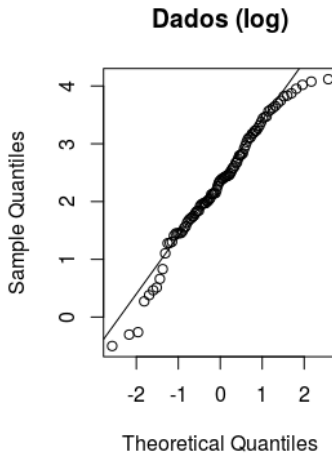
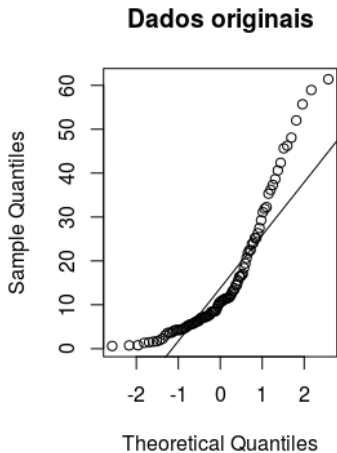
³ Mas a transformação de Box-Cox pode ajudar!



Transformação sugerida: logaritmo.



Dados normais x dados log-transformados



(p-valor S-W: 1.657e-09) x (p-valor S-W: 0.05032)

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - Testes para 2 amostras
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

Métodos paramétricos

usam a distribuição dos dados^a...

...para possibilitar cálculos simples como média e DP.

^a Geralmente distribuição Normal

Métodos não paramétricos

Não presumem nada sobre a distribuição dos dados.

Sem média e DP^4 , a única coisa que resta para comparar...
... é a **ordem** dos dados (*ranks*).

⁴tendência central e dispersão, respectivamente

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - **Teste para 1 amostra**
 - Testes para 2 amostras
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

- Desvios da normalidade severos impactam os testes paramétricos
- Nesses casos, tenta-se transformar os dados, se possível
- Caso não seja, deve-se usar um teste não paramétrico⁵

Teste para uma amostra

Ao invés do teste t, usar o teste de Wilcoxon (Capítulo 25)

⁵ Sem transformação!

Quais são as variáveis?

- Dependente:
 - categórica ordinal
 - numérica discreta
 - numérica contínua (não-normal)
- Independente: parâmetro fixo

Exemplo

escore HHS mediano ~ 70

Exemplo

escore ASA mediano ~ 11

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 **Métodos não paramétricos**
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - **Testes para 2 amostras**
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

Dados normais

- amostras independentes \Rightarrow t-teste não pareado
- amostras pareadas \Rightarrow t-teste pareado

Dados não normais

- amostras independentes \Rightarrow Mann-Whitney (Capítulo 24)
- amostras pareadas \Rightarrow Wilcoxon (Capítulo 25)

Quais são as variáveis?

- Dependente:
 - categórica ordinal
 - numérica discreta
 - numérica contínua (não-normal)
- Independente:
 - categórica ordinal
 - numérica discreta
 - numérica contínua (não-normal)

Esta relação pode ser expressa como

score HHS tratamento \sim score HHS controle

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

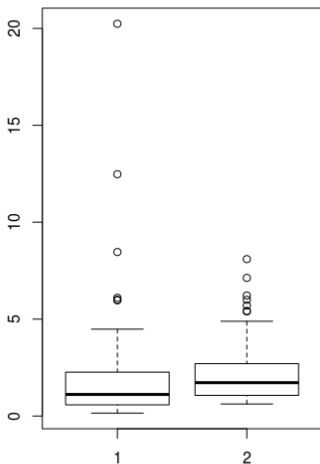
Correlação

Resumo

Aprofundamento

Em termos práticos...

P: Estas amostras são significativamente diferentes?



Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

- Assumindo⁶ que elas são
 - normalmente distribuídas, e
 - independentes,poderíamos fazer um teste t não pareado.

- Assumindo⁶ que elas são
 - normalmente distribuídas, e
 - independentes,
 poderíamos fazer um teste t não pareado.

- Resultado: p-valor = 0.259

Pergunta

Isto significa que as amostras não são significativamente diferentes?

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

- Assumindo⁶ que elas são
 - normalmente distribuídas, e
 - independentes,
 poderíamos fazer um teste t não pareado.

- Resultado: p-valor = 0.259

Pergunta

Isto significa que as amostras não são significativamente diferentes?

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

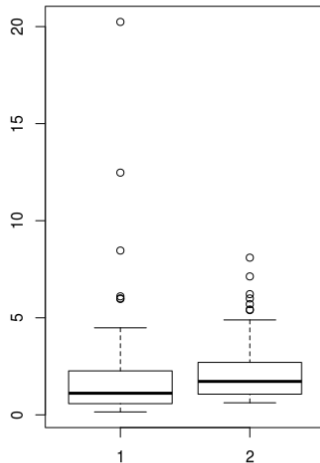
2 amostras

3+ amostras

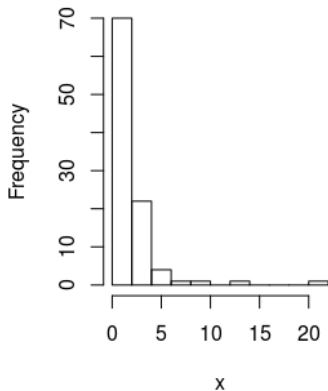
Correlação

Resumo

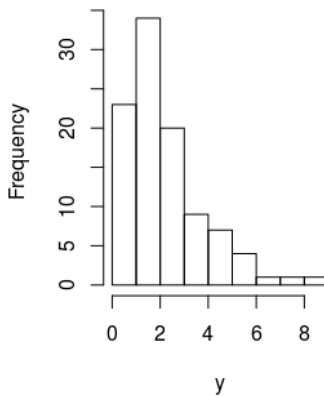
Aprofundamento



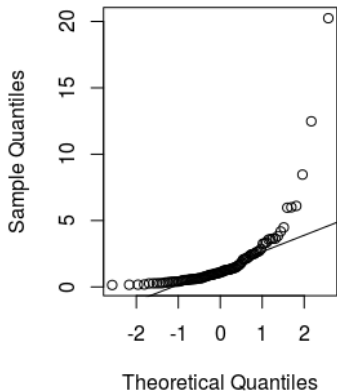
Amostra 1



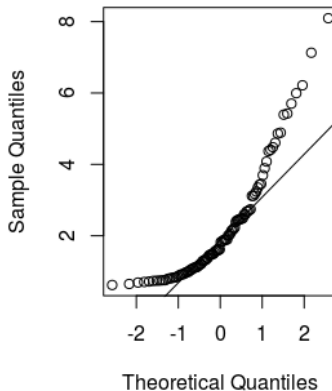
Amostra 2



Amostra 1



Amostra 2



Teste t

p-valor = 0.259 (não significativo)

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

Teste t

p-valor = 0.259 (não significativo)

- Aplicando o teste de Shapiro-Wilk em x e y
 - x: p-valor = 5.515e-16
 - y: p-valor = 5.274e-09

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

Teste t

p-valor = 0.259 (não significativo)

- Aplicando o teste de Shapiro-Wilk em x e y
 - x: p-valor = 5.515e-16
 - y: p-valor = 5.274e-09
- Devemos rejeitar a hipótese de normalidade.
- Então o teste t **não é** apropriado!
- Substituto: teste de Mann-Whitney

Teste t

p-valor = 0.259 (não significativo)

- Aplicando o teste de Shapiro-Wilk em x e y
 - x: p-valor = 5.515e-16
 - y: p-valor = 5.274e-09
- Devemos rejeitar a hipótese de normalidade.
- Então o teste t **não é** apropriado!
- Substituto: teste de Mann-Whitney

Teste de Mann-Whitney

p-value = **0.0001346** (significativo)

J Complement Integr Med. 2016 Jun 1;13(2):189-93. doi: 10.1515/jcim-2014-0079.

Effect of 6 months intense Yoga practice on lipid profile, thyroxine medication and serum TSH level in women suffering from hypothyroidism: A pilot study.

Nilakanthan S, Metri K, Raghuram N, Hongasandra N.

Abstract

BACKGROUND: A significant number of women in India are suffering from hypothyroidism. Hypothyroidism is characterized by elevated lipid profiles and thyroid stimulation hormone (TSH). It leads many comorbid conditions such as coronary artery disease, obesity, depression, osteoporosis, sleep apnea, and etc. Yoga is proven to be effective in reducing weight, dyslipidemia, depression and it brings the balance in autonomous nervous system. We aimed to study the effect of 6 months yoga practice on lipid profile, thyroxine requirement and serum TSH in women suffering from hypothyroidism.

METHODS: Twenty-two household women suffering from hypothyroidism between the age range of 30 and 40 (mean \pm SD; 36.7 \pm 3.2) years, with average 4 \pm 1.12-year history of hypothyroidism were included in this study. Subjects with known cardiac issues, hypertension, history, recent surgery, slip disc and low back pain were excluded from this study. None of the subjects were on any other medication except thyroxine which was kept during the intervention phase (mean 65.78 \pm 22.74 mcg). All the subjects underwent 6 months of yoga practice 1 h daily for 4 days a week. Lipid profile, thyroxine dosage and serum TSH level were assessed before and after intervention. Data was analyzed using paired sample t test & **Wilcoxon's** signed rank test.

RESULTS: The paired sample t-test showed significant reduction in total cholesterol (p=0.006; -8.99 %), low-density lipoprotein (LDL) (p=0.002; -9.81 %) and triglycerides (p=0.013; -7.6 %), and there was a significant improvement in high-density lipoprotein (HDL) (p=0.02; +9.65 %) along with nonsignificant reduction in TSH level (p=0.452; -9.72 %). **Wilcoxon** signed-rank test showed significant reduction in thyroxine medication score (p=0.029; -15.30 %) from.

CONCLUSION: 6 months practice of yoga may help in improving cholesterol level, serum TSH, may also help in reducing the thyroxine requirement in female patients suffering from hypothyroidism. However, further randomized controlled studies need to be conducted to confirm the present finding.

PMID: 27054602 DOI: 10.1515/jcim-2014-0079

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - Testes para 2 amostras
 - **Teste para 3 ou mais amostras**
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

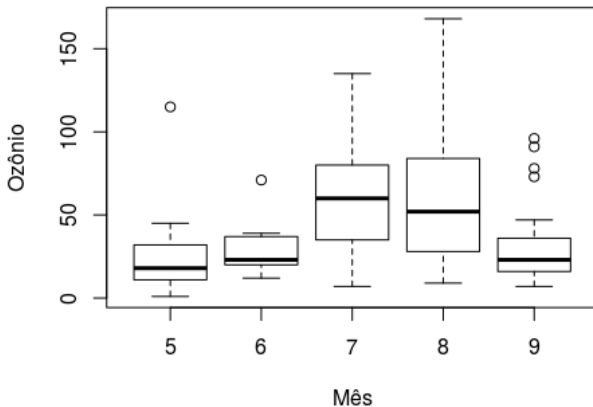
Aprofundamento

- Para testar a diferença nas médias de 3 ou mais amostras
 - Análise de Variâncias (ANOVA)
 - Leva em conta as variâncias entre os grupos (**inter**)
 - Leva em conta a variância em cada grupo (**intra**)
 - H_0 : Todos os grupos são =
 - H_1 : pelo menos um grupo é significativamente \neq

Em termos práticos...

P: Estas amostras são significativamente diferentes?

Medições de qualidade do ar em NY



Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

- Dependente:
 - categórica ordinal
 - numérica discreta
 - numérica contínua (não-normal)
- Independente:
 - grupo (categórica nominal – 3+ níveis)

Esta relação pode ser expressa como

Ozônio ~ Mês

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

ANOVA

p-valor = 0.0776 (não significativo)

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

ANOVA

p-valor = 0.0776 (não significativo)

- Shapiro-Wilk (Ozônio por mês (Maio – Setembro):
< 0.0001, 0.0628, 0.86689, 0.090325, < 0.0001

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

ANOVA

p-valor = 0.0776 (não significativo)

- Shapiro-Wilk (Ozônio por mês (Maio – Setembro):
< 0.0001, 0.0628, 0.86689, 0.090325, < 0.0001
- Devemos rejeitar a hipótese de normalidade.
- Então o ANOVA **não é** apropriado!
- Substituto: teste de Kruskal-Wallis (Capítulo 30)

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

ANOVA

p-valor = 0.0776 (não significativo)

- Shapiro-Wilk (Ozônio por mês (Maio – Setembro):
< 0.0001, 0.0628, 0.86689, 0.090325, < 0.0001
- Devemos rejeitar a hipótese de normalidade.
- Então o ANOVA **não é** apropriado!
- Substituto: teste de Kruskal-Wallis (Capítulo 30)

Teste de Kruskal-Wallis

p-value = **6.901e-06** (significativo)

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

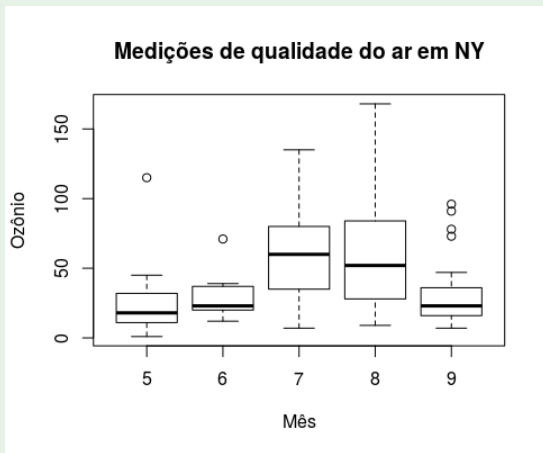
Resumo

Aprofundamento

Mais quais são os testes diferentes?

Mês x Mês (correção de Bonferroni)

- 5 x 6: $p = 1.0000$
- 5 x 7: $p = 0.0003$
- 5 x 8: $p = 0.0012$
- 5 x 9: $p = 1.0000$
- 6 x 7: $p = 0.1414$
- 6 x 8: $p = 0.2591$
- 6 x 9: $p = 1.0000$
- 7 x 8: $p = 1.0000$
- 7 x 9: $p = 0.0074$
- 8 x 9: $p = 0.0325$



Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - Testes para 2 amostras
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 Aprofundamento
 - Aprofundamento

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Intro

1 amostra

2 amostras

3+ amostras

Correlação

Resumo

Aprofundamento

- A correlação de Pearson

- associa dados numéricos (contínuos);
- mede a direção e força desta associação.

Correlação de Spearman

Ao invés da correlação linear de Pearson...

... usar a correlação de ranks de Spearman (Capítulo 17).

- t-test: 61488
- ANOVA: 431252
- Wilcoxon: 19881
- Mann-Whitney: 25571
- Kruskal-Wallis: 11943
- Shapiro-Wilk: 519
- Kolmogorov-Smirnov: 0
- Anderson-Darling: 49
- Chi-square: 107277
- OR: 221034
- RR: 344996

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Resumo

Aprofundamento

Pathol Oncol Res. 2018 Apr;24(2):289-296. doi: 10.1007/s12253-017-0232-4. Epub 2017 May 4.

Expression of Hypoxia-Associated Protein HIF-1 α in Follicular Thyroid Cancer is Associated with Distant Metastasis.

Klaus A¹, Fathi O¹, Tatjana TW², Bruno N³, Oskar K⁴.

⊕ Author information

Abstract

Follicular thyroid carcinomas (FTCs) are the second most common malignant neoplasia of the thyroid and in general its prognosis is quite favorable. However, the occurrence of metastases or non-responsiveness to radioliodine therapy worsens the prognosis considerably. We evaluated immunohistochemically the expression of hypoxia-associated proteins by hypoxia-induced factor 1 α (HIF-1 α), the stroma-remodelling marker Tenascin C, as well as markers for the epithelial-mesenchymal transition (EMT), namely E-cadherin and slug in a series of 59 sporadic FTCs. In addition, various clinicopathologic parameters were assessed like TNM-staging, age, tumor size as well as tumor characteristics like desmoplasia, necrosis, and calcification. Overexpression of HIF-1 α was seen in 29 of 59 tumors (49.2%) including 21 (35.6%) FTC with strong expression of tumor cell groups. HIF-1 α correlated significantly with metastasis ($p < 0.001$; Mann-Whitney U test), degree of desmoplasia ($p = 0.042$, Kruskal-Wallis test), tenascin C expression ($p = 0.042$, Kruskal-Wallis test), calcification ($p < 0.025$, Kruskal-Wallis test), necrosis ($p = 0.002$), age ($p = 0.011$, Kruskal-Wallis test) and tumor stage UICC ($p = 0.022$, Kruskal-Wallis test). Furthermore, metastasis was associated with the degree of desmoplasia ($p = 0.014$; Fisher's exact test), calcification ($p = 0.008$, Fisher's exact test), necrosis ($p = 0.042$, Fisher's exact test), tumor size ($p = 0.015$, Mann-Whitney U test), and age ($p = 0.001$, Mann-Whitney U test). In a Cox proportional hazards model, only metastasis remained as an independent risk factor for overall survival (hazard rate: 10.2 [95% CI, 02.19 to 47.26]; $p = 0.003$). Our data suggest that HIF-1 α plays a critical role in the remodeling of the extracellular matrix as well as metastasizing process of follicular thyroid carcinoma and targeting hypoxia-associated and -regulated proteins may be considered as potential targets for personalized medicine.

KEYWORDS: Desmoplastic stroma reaction; Follicular thyroid cancer; HIF-1 α ; Hypoxia-associated proteins; Metastasis; Tenascin

PMID: 28474313 DOI: [10.1007/s12253-017-0232-4](https://doi.org/10.1007/s12253-017-0232-4)

Table 37.1. Selecting a Statistical Test

Goal	Type of Data			
	Measurement (from Gaussian Population)	Rank, Score, or Measurement (from Non-Gaussian Population)	Binomial (Two Possible Outcomes)	Survival Time
Describe one group	Mean, SD	Median, interquartile range	Proportion	Kaplan Meier survival curve
Compare one group to a hypothetical value	One-sample t test	Wilcoxon test	Chi-square or Binomial test**	—
Compare two unpaired groups	Unpaired t test	Mann-Whitney test	Fisher's test (chi-square for large samples)	Log-rank test or Mantel-Haenszel*
Compare two paired groups	Paired t test	Wilcoxon test	McNemar's test	Conditional proportional hazards regression**
Compare three or more unmatched groups	One-way ANOVA	Kruskal-Wallis test	Chi-square test	Cox proportional hazard regression*
Compare three or more matched groups	Repeated-measures ANOVA	Friedman test	Cochrane Q**	Conditional proportional hazards regression**
Quantify association between two variables	Pearson correlation	Spearman correlation	Contingency coefficients**	
Predict value from another measured variable	Simple linear regression or Nonlinear regression	Nonparametric regression**	Simple logistic regression*	Cox proportional hazard regression*
Predict value from several measured or binomial variables	Multiple linear regression* or Multiple nonlinear regression**		Multiple logistic regression*	Cox proportional hazard regression*

*Only briefly mentioned in this book.

**Not discussed in this book.

Goal	Measurement (from Gaussian Population)	Rank, Score, or Measurement (from Non-Gaussian Population)
Describe one group	Mean, SD	Median, interquartile range
Compare one group to a hypothetical value	One-sample t test	Wilcoxon test
Compare two unpaired groups	Unpaired t test	Mann-Whitney test
Compare two paired groups	Paired t test	Wilcoxon test
Compare three or more unmatched groups	One-way ANOVA	Kruskal-Wallis test
Compare three or more matched groups	Repeated-measures ANOVA	Friedman test
Quantify association between two variables	Pearson correlation	Spearman correlation

Métodos não paramétricos

Felipe Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não paramétricos

Resumo

Aprofundamento

- 1 Normalidade
 - Visualização
 - Testes contra a normalidade
- 2 Transformações
 - Transformações
- 3 Métodos não paramétricos
 - Introdução
 - Teste para 1 amostra
 - Testes para 2 amostras
 - Teste para 3 ou mais amostras
 - Correlação
- 4 Resumo
- 5 **Aprofundamento**
 - **Aprofundamento**

Métodos não
paramétricos

Felipe
Figueiredo

Normalidade

Transformações

Métodos não
paramétricos

Resumo

Aprofundamento
Aprofundamento

Leitura obrigatória

- Capítulo 37
- Capítulo 38

Leitura recomendada

- **Parte VI – Designing Clinical Trials**
- Trechos de testes não paramétricos que pulamos dos caps:
 - 17
 - 24
 - 25
 - 30