
Associação entre fatores diagnósticos e marcadores de CHC: estudo caso-controle

DOCUMENTO: SAR-2023-031-AN-v02

De: Felipe Figueiredo Para: Aline Nascimento

2023-12-01

SUMÁRIO

1	LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
2	CONTEXTO.....	2
2.1	Objetivos.....	2
3	METODOLOGIA.....	2
4	RESULTADOS.....	3
4.1	Interações entre os marcadores.....	3
4.2	CK19.....	4
4.3	EpCAM.....	5
4.4	CD44.....	7
5	OBSERVAÇÕES E LIMITAÇÕES.....	8
6	CONCLUSÕES.....	8
7	REFERÊNCIAS.....	9
8	APÊNDICE.....	9
8.1	Análise exploratória de dados.....	9
8.2	Versão alternativa das tabelas de resultados.....	9
8.3	Análises associadas.....	10
8.4	Disponibilidade.....	11
8.5	Dados utilizados.....	11

Associação entre fatores diagnósticos e marcadores de CHC: estudo caso-controle

Histórico do documento

Versão	Alterações
01	Versão inicial
02	Novas variáveis incluídas; N removido das tabelas

1 LISTA DE ABREVIATURAS

2 CONTEXTO

No diagnóstico e manejo de pacientes com carcinoma hepatocelular há o desafio de se determinar que exames auxiliam na confirmação do câncer. Esta análise assume uma relação entre três marcadores associados ao carcinoma hepatocelular e se propõe a identificar quais dentre estes ocorrem concomitantemente com fatores, para determinar uma bateria de testes diagnósticos adequada.

2.1 Objetivos

Avaliar associação entre diversos fatores diagnósticos e marcadores de carcinoma hepatocelular CK19, EpCAM e CD44.

3 METODOLOGIA

Os procedimentos de limpeza de dados, desenho do estudo e métodos de análise usados neste relatório estão descritos no documento anexo **SAP-2023-031-AN-v02**.

Esta análise foi realizada utilizando-se o software R versão 4.3.0.

4 RESULTADOS

4.1 Interações entre os marcadores

Dados de 30 participantes foram incluídas na análise. A descrição do perfil epidemiológico e características clínicas da amostra pode ser vista na análise associada **SAR-2023-028-AN**.

Relatório de Análise Estatística (SAR)

O projeto avalia a ocorrência de três marcadores. Existem 8 combinações entre esses fatores, e uma tabela de contingência exibindo todas as interações precisaria de uma estrutura tridimensional (cubo) ao invés de uma matriz (estrutura bidimensional) com números. Podemos, no entanto, explorar as ocorrências concomitantes dos marcadores observando recortes de uma das variáveis. Aqui optamos por recortes na variável CD44, gerando assim uma tabela de contingência para os indivíduos CD44 negativos (Tabela 1) e os CD44 positivos (Tabela 2).

Na amostra do estudo foram observados 7 participantes triplo negativos, isto é, sem ocorrência de nenhum dos três marcadores (Tabela 1). Houve 3 positivos tanto para CK19 como EpCAM.

Um total de 5 participantes eram duplo positivos para CK19 e CD44 (Tabela 2). O número de participantes positivos para EpCAM e CD44 foi 1. Por fim, foram observados 0 participantes triplo positivos.

Tabela 1 Ocorrências de CK19 e EpCAM em participantes CD44 negativos.

		EpCAM		
		Negativo	Positivo	Total
CK19, n				
Negativo	7	3	10	
Positivo	2	3	5	
Total, n	9	6	15	

Tabela 2 Ocorrências de CK19 e EpCAM em participantes CD44 positivos.

		EpCAM		
		Negativo	Positivo	Total
CK19, n				
Negativo	9	1	10	
Positivo	5	0	5	

Relatório de Análise Estatística (SAR)

EpCAM			
	Negativo	Positivo	Total
Total, n	14	1	15

4.2 CK19

As medidas de efeito univariadas entre os fatores diagnósticos na ocorrência de CK19 são apresentadas na Tabela 3. Todos os IC cruzam o limiar da hipótese nula de modo que nenhuma variável é significativamente associada com o marcador.

As estimativas da Etiologia primária são particularmente imprecisas e o IC não pôde ser calculado para a categoria HAI. Esta estimativa não é interpretável.

Tabela 3 Associação entre os fatores diagnósticos e ocorrência de CK19

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Etiologia primária			
ALCOOL	—	—	
DESC	0.00		0.997
HAI	85,089,625	0.00 to NA	0.996
NASH	1.33	0.07 to 41.6	0.851
VHB	0.00		0.995
VHC	1.00	0.08 to 24.1	>0.999
Grau de diferenciação segundo OMS predominante			
moderadamente	—	—	
bem	2.11	0.08 to 57.6	0.611
Recidiva	0.75	0.09 to 4.42	0.761

Relatório de Análise Estatística (SAR)

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Cirrose	0.58	0.10 to 3.61	0.544
Invasão vascular microscópica	1.56	0.32 to 8.92	0.593
Terapia locorregional	0.36	0.07 to 1.67	0.199
Metástase	0.44	0.02 to 3.61	0.497
Proliferação ductular	0.43	0.07 to 2.04	0.303
Neutrófilos	0.81	0.17 to 4.07	0.789
Idade (Maior ou igual a 60 anos)	2.15	0.40 to 16.9	0.404
Tamanho da maior lesão (maior ou igual a 5cm)	0.64	0.11 to 3.12	0.593

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

4.3 EpCAM

As medidas de efeito univariadas entre os fatores diagnósticos na ocorrência de EpCAM são apresentadas na Tabela 4. Todos os IC cruzam o limiar da hipótese nula de modo que nenhuma variável é significativamente associada com o marcador.

As estimativas da Etiologia primária e da Cirrose são particularmente imprecisas e os IC não puderam ser calculados. Estas estimativas não são interpretáveis.

Tabela 4 Associação entre os fatores diagnósticos e ocorrência de EpCAM

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Etiologia primária			
ALCOOL	—	—	
DESC	0.00		0.998
HAI	231,297,585	0.00 to NA	0.998

Relatório de Análise Estatística (SAR)

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
NASH	3.00	0.16 to 97.6	0.472
VHB	0.00		0.997
VHC	0.25	0.01 to 6.78	0.334
Grau de diferenciação segundo OMS predominante			
moderadamente	—	—	
bem	0.00		0.995
Recidiva	0.47	0.02 to 3.64	0.525
Cirrose	50,596,347	0.00 to NA	0.994
Invasão vascular microscópica	1.61	0.28 to 12.9	0.614
Terapia locorregional	1.03	0.18 to 6.22	0.977
Metástase	2.67	0.29 to 21.0	0.346
Proliferação ductular	4.69	0.81 to 38.3	0.102
Neutrófilos	0.71	0.12 to 4.36	0.699
Idade (Maior ou igual a 60 anos)	1.09	0.18 to 8.94	0.925
Tamanho da maior lesão (maior ou igual a 5cm)	1.41	0.23 to 8.02	0.699

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

4.4 CD44

As medidas de efeito univariadas entre os fatores diagnósticos na ocorrência de CD44 são apresentadas na Tabela 5. Todos os IC cruzam o limiar da hipótese nula de modo que nenhuma variável é significativamente associada com o marcador.

Relatório de Análise Estatística (SAR)

As estimativas de Grau de diferenciação segundo OMS predominante são particularmente imprecisas e o IC não pôde ser calculado. Esta estimativa não é interpretável.

Tabela 5 Associação entre os fatores diagnósticos e ocorrência de CD44

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Etiologia primária			
ALCOOL	—	—	
DESC	0.00		0.997
HAI	0.00		0.997
NASH	1.33	0.07 to 41.6	0.851
VHB	2.00	0.04 to 120	0.711
VHC	3.14	0.25 to 75.5	0.384
Grau de diferenciação segundo OMS predominante			
moderadamente	—	—	
bem	49,090,168	0.00 to NA	0.995
Recidiva	1.45	0.26 to 8.83	0.667
Cirrose	0.11	0.01 to 0.77	0.054
Invasão vascular microscópica	1.33	0.30 to 6.15	0.705
Terapia locorregional	1.31	0.31 to 5.75	0.713
Metástase	0.62	0.07 to 4.34	0.626
Proliferação ductular	0.44	0.09 to 1.88	0.273

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Neutrófilos	0.22	0.04 to 1.03	0.066
Idade (Maior ou igual a 60 anos)	0.73	0.14 to 3.51	0.691
Tamanho da maior lesão (maior ou igual a 5cm)	2.41	0.54 to 12.0	0.260

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

5 OBSERVAÇÕES E LIMITAÇÕES

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

Foram avaliadas associações entre diversos fatores com cada um dos três marcadores (CK19, EpCAM e CD44). Em todos os casos, nenhuma variável está associada com o marcador nesta amostra.

7 REFERÊNCIAS

- **SAP-2023-031-AN-v02** – Plano Analítico para Associação entre fatores diagnósticos e marcadores de CHC: estudo caso-controle
- **SAR-2023-028-AN** – Associação entre os marcadores CK19, EpCAM e CD44 e óbito por carcinoma hepatocelular: coorte retrospectiva
- 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 Versão alternativa das tabelas de resultados

Tabela A1 Associação entre os fatores diagnósticos e ocorrência de CK19, EpCAM e CD44.

Características	CK19			EpCAM			CD44		
	OR ¹	95% IC ¹	Valor p	OR ¹	95% IC ¹	Valor p	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Etiologia primária									
ALCOOL	—	—	—	—	—	—	—	—	—
DESC	0.00		0.997	0.00		0.998	0.00		0.997
HAI	85,089,625	0.00 to NA	0.996	231,297,585	0.00 to NA	0.998	0.00		0.997
NASH	1.33	0.07 to 41.6	0.851	3.00	0.16 to 97.6	0.472	1.33	0.07 to 41.6	0.851
VHB	0.00		0.995	0.00		0.997	2.00	0.04 to 120	0.711
VHC	1.00	0.08 to 24.1	>0.999	0.25	0.01 to 6.78	0.334	3.14	0.25 to 75.5	0.384
Grau de diferenciação segundo OMS									
predominante									
moderadamente	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bem	2.11	0.08 to 57.6	0.611	0.00		0.995	49,090,168	0.00 to NA	0.995
Recidiva	0.75	0.09 to 4.42	0.761	0.47	0.02 to 3.64	0.525	1.45	0.26 to 8.83	0.667

Relatório de Análise Estatística (SAR)

Características	CK19			EpCAM			CD44		
	OR ¹	95% IC ¹	Valor p	OR ¹	95% IC ¹	Valor p	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Cirrose	0.58	0.10 to 3.61	0.544	50,596,347	0.00 to NA	0.994	0.11	0.01 to 0.77	0.054
Invasão vascular microscópica	1.56	0.32 to 8.92	0.593	1.61	0.28 to 12.9	0.614	1.33	0.30 to 6.15	0.705
Terapia locorregional	0.36	0.07 to 1.67	0.199	1.03	0.18 to 6.22	0.977	1.31	0.31 to 5.75	0.713
Metástase	0.44	0.02 to 3.61	0.497	2.67	0.29 to 21.0	0.346	0.62	0.07 to 4.34	0.626
Proliferação ductular	0.43	0.07 to 2.04	0.303	4.69	0.81 to 38.3	0.102	0.44	0.09 to 1.88	0.273
Neutrófilos	0.81	0.17 to 4.07	0.789	0.71	0.12 to 4.36	0.699	0.22	0.04 to 1.03	0.066
Idade (Maior ou igual a 60 anos)	2.15	0.40 to 16.9	0.404	1.09	0.18 to 8.94	0.925	0.73	0.14 to 3.51	0.691
Tamanho da maior lesão (maior ou igual a 5cm)	0.64	0.11 to 3.12	0.593	1.41	0.23 to 8.02	0.699	2.41	0.54 to 12.0	0.260

¹OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

8.3 Análises associadas

Esta análise é parte de um projeto maior e é suportada por outras análises, disponíveis abaixo.

Associação entre os marcadores CK19, EpCAM e CD44 e óbito por carcinoma hepatocelular: coorte retrospectiva

<https://philsf-biostat.github.io/SAR-2023-028-AN/>

8.4 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-2023-031-AN/>

8.5 Dados utilizados

A tabela A2 mostra a estrutura da tabela de dados analíticos.

Tabela A2 Estrutura da tabela de dados analíticos

id	ck19	ep_cdm	cd44	etiologia_principal	dif_oms	recidiva	cirrose	inv_vascular_mic	terapia_locorr	mtx	prolif_ductular	neutrofilos	idade_catt	maior_tamanho_catt
1														
2														
3														
...														
N														

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