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

DOCUMENTO: SAR-2023-031-AN-v03

De: Felipe Figueiredo Para: Aline Nascimento

2024-02-08

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.....	11
8.4	Disponibilidade.....	11
8.5	Dados utilizados.....	11

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

Histórico do documento

Versão	Alterações
01	Versão inicial
02	Novas variáveis incluídas; N removido das tabelas
03	Reanálise com participante que havia sido excluído indevidamente.

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 4.3.2.

4 RESULTADOS

4.1 Interações entre os marcadores

Dados de 31 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**.

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 8 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	8	3	11
Positivo	2	3	5
Total, n	10	6	16

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
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	0.92	0.07 to 22.2	0.952

Relatório de Análise Estatística (SAR)

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Grau de diferenciação segundo OMS predominante			
moderadamente	—	—	
bem	2.22	0.08 to 60.6	0.587
Recidiva	0.63	0.08 to 3.50	0.612
Cirrose	0.55	0.09 to 3.38	0.499
Invasão vascular microscópica	1.75	0.37 to 9.91	0.494
Terapia locorregional	0.33	0.06 to 1.54	0.167
Metástase	0.36	0.02 to 2.69	0.378
Proliferação ductular	0.47	0.08 to 2.22	0.357
Neutrófilos	0.92	0.20 to 4.57	0.919
Idade (Maior ou igual a 60 anos)	2.00	0.37 to 15.7	0.449
Tamanho da maior lesão (maior ou igual a 5cm)	0.57	0.10 to 2.71	0.494

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
NASH	3.00	0.16 to 97.6	0.472
VHB	0.00		0.997
VHC	0.24	0.01 to 6.37	0.313
Grau de diferenciação segundo OMS predominante			
moderadamente	—	—	
bem	0.00		0.995
Recidiva	0.40	0.02 to 3.03	0.439
Cirrose	47,620,091	0.00 to NA	0.994
Invasão vascular microscópica	1.79	0.31 to 14.3	0.535
Terapia locorregional	0.95	0.17 to 5.74	0.955
Metástase	2.00	0.23 to 13.8	0.488
Proliferação ductular	5.00	0.87 to 40.8	0.088
Neutrófilos	0.80	0.14 to 4.84	0.798
Idade (Maior ou igual a 60 anos)	1.03	0.17 to 8.38	0.976

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Tamanho da maior lesão (maior ou igual a 5cm)	1.25	0.21 to 7.00	0.798

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, com exceção da cirrose. Na amostra de estudo, participantes CD44 positivos tiveram uma chance reduzida de também terem cirrose (OR = 0.10, IC de 95%: 0.00 até 0.71, p=0.047).

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	2.75	0.22 to 65.5	0.440
Grau de diferenciação segundo OMS predominante			
moderadamente	—	—	
bem	52,362,846	0.00 to NA	0.995

Relatório de Análise Estatística (SAR)

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Recidiva	1.09	0.21 to 5.67	0.916
Cirrose	0.10	0.00 to 0.71	0.047
Invasão vascular microscópica	1.56	0.36 to 7.01	0.553
Terapia locorregional	1.17	0.28 to 5.00	0.833
Metástase	0.46	0.06 to 2.82	0.418
Proliferação ductular	0.50	0.11 to 2.10	0.350
Neutrófilos	0.29	0.06 to 1.28	0.112
Idade (Maior ou igual a 60 anos)	0.67	0.13 to 3.19	0.610
Tamanho da maior lesão (maior ou igual a 5cm)	1.93	0.45 to 8.77	0.381

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). Participantes CD44 positivos tem uma chance reduzida de também terem cirrose.

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

Consultoria em Estatística Médica e Epidemiologia Clínica

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
VHC	0.92	0.07 to 22.2	0.952	0.24	0.01 to 6.37	0.313	2.75	0.22 to 65.5	0.440
Grau de diferenciação segundo OMS predominante									
moderadamente	—	—	—	—	—	—	—	—	—
bem	2.22	0.08 to 60.6	0.587	0.00	—	0.995	52,362,846	0.00 to NA	0.995
Recidiva	0.63	0.08 to 3.50	0.612	0.40	0.02 to 3.03	0.439	1.09	0.21 to 5.67	0.916
Cirrose	0.55	0.09 to 3.38	0.499	47,620,091	0.00 to NA	0.994	0.10	0.00 to 0.71	0.047
Invasão vascular microscópica	1.75	0.37 to 9.91	0.494	1.79	0.31 to 14.3	0.535	1.56	0.36 to 7.01	0.553
Terapia locorregional	0.33	0.06 to 1.54	0.167	0.95	0.17 to 5.74	0.955	1.17	0.28 to 5.00	0.833
Metástase	0.36	0.02 to 2.69	0.378	2.00	0.23 to 13.8	0.488	0.46	0.06 to 2.82	0.418
Proliferação ductular	0.47	0.08 to 2.22	0.357	5.00	0.87 to 40.8	0.088	0.50	0.11 to 2.10	0.350
Neutrófilos	0.92	0.20 to 4.57	0.919	0.80	0.14 to 4.84	0.798	0.29	0.06 to 1.28	0.112
Idade (Maior ou igual a 60 anos)	2.00	0.37 to 15.7	0.449	1.03	0.17 to 8.38	0.976	0.67	0.13 to 3.19	0.610
Tamanho da maior lesão (maior ou igual a 5cm)	0.57	0.10 to 2.71	0.494	1.25	0.21 to 7.00	0.798	1.93	0.45 to 8.77	0.381

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_cam	cd44	etiologia_principal	dif_ons	recidiva	cirrose	inv_vascular_micro	terapia_locorreg	mtx	prolif_ductular	neutrofilos	idade_cat	maior_tamanho_cat
1														
2														
3														
...														
N														

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