

Hepatocarcinoma

BIO4022 - Informe Final

Camilo Campusano

14, 10, 2019

Contents

Introducción	1
Epidemiología	1
Etiología	2
Base de Datos	3
Objetivo	3
Resultados	3
Manejo de los datos	3
Significancia Clínica	4
Alcoholismo	5
Presencia de Sintomatología	5
Cirrosis	6
Segundo Filtro	6
Primer acercamiento	6
Estadígrafo	6
Segundo Filtro	7
Segundo acercamiento	7
Estadígrafo	7
Otros Análisis	8
Conclusiones	9
Bibliografía	10

Introducción

Epidemiología

El Hepatocarcinoma (HCC) corresponde al quinto cáncer más prevalente y el segundo más mortal a nivel mundial. Además, presenta una prevalencia e incidencia de 854.000 casos/año y 810.000 muertes/año,

respectivamente (Galle et al. (2018), Fitzmaurice et al. (2017), El-Serag (2012), Chen et al. (2006)). Sin embargo, se ha logrado determinar que la prevalencia, incidencia e inclusive la mortalidad depende del contexto de las poblaciones, teniendo una distribución acotada a ciertas regiones.

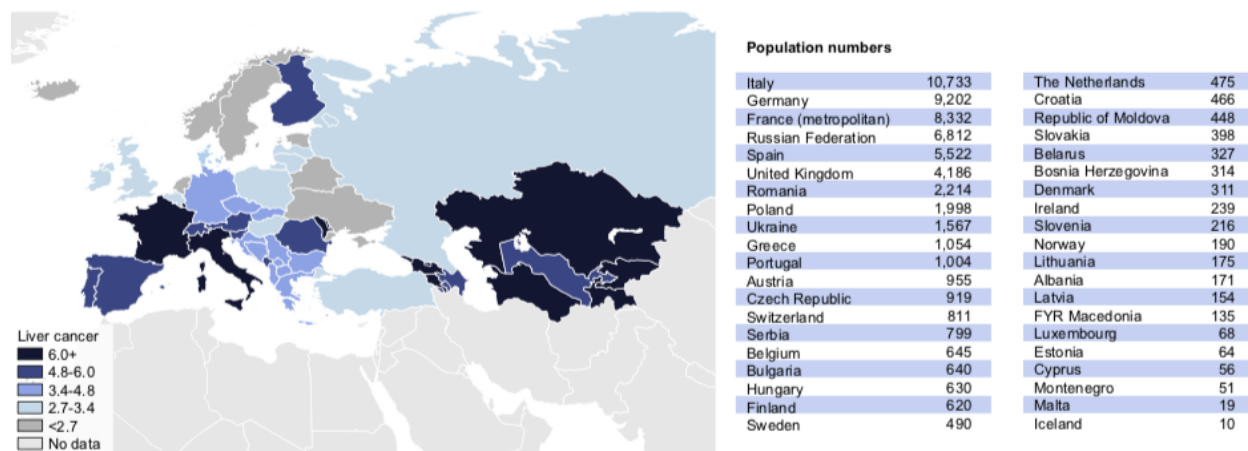


Figura 1. Incidencia del HCC de acuerdo a su distribución geográfica Izquierda: *Número de casos por país ajustado a la incidencia por edad cada 100.000 habitantes en el 2012. La intensidad del color es proporcional a la magnitud de la incidencia.* Derecha: *número de casos por país.* Fuente: <http://globocan.iarc.fr>

Por otro lado, se ha demostrado que existe fuerte preponderancia en hombres sobre mujeres, presentándose en una proporción de 2-2,5:1.

En relación al componente etiológico se ha determinado que diversos virus, como así diversas conductas de riesgo podrían ser la causa o actuar como coadyuvantes para su desarrollo.

Etiología

Como se decía previamente y en relación con la etiología, el HCC está altamente relacionado a los virus con tropismo hepático, tales como el Virus de la Hepatitis B (VHB), Virus de la Hepatitis C (VHC), e incluso el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Fitzmaurice et al. (2017), Ioannou et al. (2007), Chen et al. (2006), Tsilidis et al. (2015), Ioannou et al. (2013)). Es por esto, que en ciertas regiones como latinoamérica se ha propuesto la vacunación contra el VHB como profilaxis para erradicar el HCC. Por otro lado, conductas de riesgo como el alcoholismo (Mancebo et al. (2013)) y el tabaquismo (European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016), Trichopoulos et al. (2011)) han sido estudiados como factores de riesgo para el desarrollo de HCC, como la obesidad y la diabetes tipo 2 (Tsilidis et al. (2015), Calle et al. (2003), Galle et al. (2018), European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016)).

Tal como se había discutido previamente, todos los factores de riesgo pueden ser agrupados localmente (Tabla 1); lo permite enfocar esfuerzos con el fin de controlar la patología (por ejemplo: propiciar estilos de vida saludable).

Como se puede apreciar en la Tabla 1, en latinoamérica y en el lejano Oriente el principal factor de riesgo de HCC es VHB. Mientras que en África el VHC es el factor de riesgo más importante. Lo que refleja la importancia de la “regionalidad” de este tipo de cáncer.

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America	37	9	31	23
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15

Tabla 1. Distribución geográfica de los principales factores de riesgo de HCC a nivel global
Contribución del alcoholismo, infección por VHB, HVC y otros en la HCC. Datos para ambos sexos en el 2015. Obtenido de: Fitzmaurice et al. (2017)

Base de Datos

Este informe fue se basa en una base de datos de un Hospital Clínico de Portugal, con un $n = 165$ casos positivos con Diagnóstico de certeza imagenológico.

Objetivo

Establecer un score clínico en base a pruebas serológicas para hacer un diagnóstico de certeza sin necesidad de utilizar pruebas imagenológicas.

Resultados

Manejo de los datos

Primero, con el fin de trabajar sólo con aquellos datos de interés epidemiológico y biomédico, a partir de la base de datos original realicé un filtro dejando los parámetros consignados en la **Tabla 3**. En la **Tabla 2** se muestra un resumen de los primeros 5 pacientes con los parámetros establecidos en la *Tabla 3*.

Código	Dato
Gender	Género
Symptoms	Presencia de Sintomatología

Table 2: Tabla 2. Primer Filtro

Gender	Symptoms	HBsAg	HBeAg	HCVAb	Alcohol	HIV	Obesity	Diabetes	NASH	Smoking	Cirrhosis
TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	TRUE	TRUE
FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE

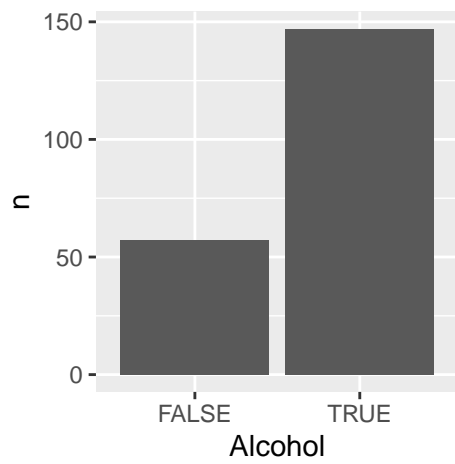
Código	Dato
HBsAg	Antígeno de Superficie del VHB
HBeAg	Antígeno “e” del VHB
HCVAb	Anticuerpos contra VHC IgG
Alcohol	Consumo de alcohol
HIV	Portar VIH
Obesity	Obesidad
Diabetes	Diabetes
NASH	Hígado graso no alcohólico
Smoking	Fumar
Cirrhosis	Cirrosis
Metastasis	Metástasis
ALT	Transaminasas (ALT)
AST	Transaminasas (AST)
GGT	Transaminasas (GGT)
ALP	Fosfatasa Alcalina
Creatinine	Creatinina
Dir_Bil	Bilirrubina Directa
Total_Bil	Bilirrubina Total
Albumin	Albúmina
INR	INR
Platelets	Recuento plaquetario

Tabla 3. Códigos utilizados en el estudio

Significancia Clínica

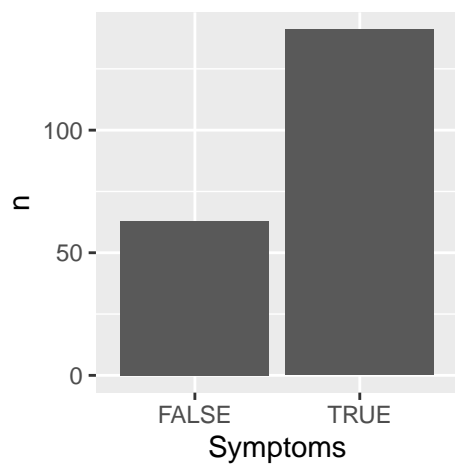
Dentro de los parámetros seleccionados el **alcoholismo, la presencia de sintomatología y de cirrosis** correspondieron a los más prevalentes en la cohorte analizada, presentando un 72%, 70% y 90%, respectivamente.

Alcoholismo



Se presentan 147 pacientes con alcoholismo.

Presencia de Sintomatología



Se presentan 141 pacientes con alcoholismo.

Cirrosis



Se presentan 183 pacientes con alcoholismo.

Segundo Filtro

Primer acercamiento

Luego, con los datos anteriores, fue llevado a cabo un nuevo filtro para determinar una fórmula. Donde se contempló el alcohol, la sintomatología, la $GGT > 100$ y $ALT > 100$.

`\begin{table}[t]`

`\caption{Tabla 4. Significancia Clínica, Sólo se muestran los datos de los 5 primeros pacientes}`

Gender	Symptoms	HBsAg	HBeAg	HCVAb	Alcohol	HIV	Obesity	Diabetes	NASH	Smoking	Cirrhosis
TRUE	TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE

`\end{table}`

Estadígrafo

```
##
## Call:
## lm(formula = GGT ~ I(ALT^2), data = SA)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -397.7  -312.2  -197.2   257.3  1084.0
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  524.490393  124.149211    4.225 0.000416 ***
## I(ALT^2)      -0.001760    0.002804   -0.628 0.537271
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
##
## Residual standard error: 444.2 on 20 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.01932,    Adjusted R-squared:  -0.02971
## F-statistic: 0.3941 on 1 and 20 DF,  p-value: 0.5373

## # A tibble: 1 x 11
##   r.squared adj.r.squared sigma statistic p.value    df logLik   AIC   BIC
##   <dbl>      <dbl> <dbl>      <dbl>  <dbl> <int> <dbl> <dbl> <dbl>
## 1    0.0193      -0.0297 444.      0.394  0.537     2  -164.  335.  338.
## # ... with 2 more variables: deviance <dbl>, df.residual <int>
```

Segundo Filtro

Segundo acercamiento

Luego, con los datos anteriores, fue llevado a cabo un nuevo filtro para determinar una fórmula. Donde se contempló el alcohol, la sintomatología, la GGT > 100 y ALT > 100.

\begin{table}[t]

\caption{Tabla 5. Significancia Clínica, *Sólo se muestran los datos de los 5 primeros pacientes*}

Gender	Symptoms	HBsAg	HBeAg	HCVAb	Alcohol	HIV	Obesity	Diabetes	NASH	Smoking	Cirrh
TRUE	TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE	TRUE
TRUE	TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE
TRUE	TRUE	TRUE	FALSE	TRUE	TRUE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	FALSE	TRUE

\end{table}

Estadígrafo

En con estos análisis, y dado el **AIC**, la segunda fórmula sería la mejor para representar los datos presentados.

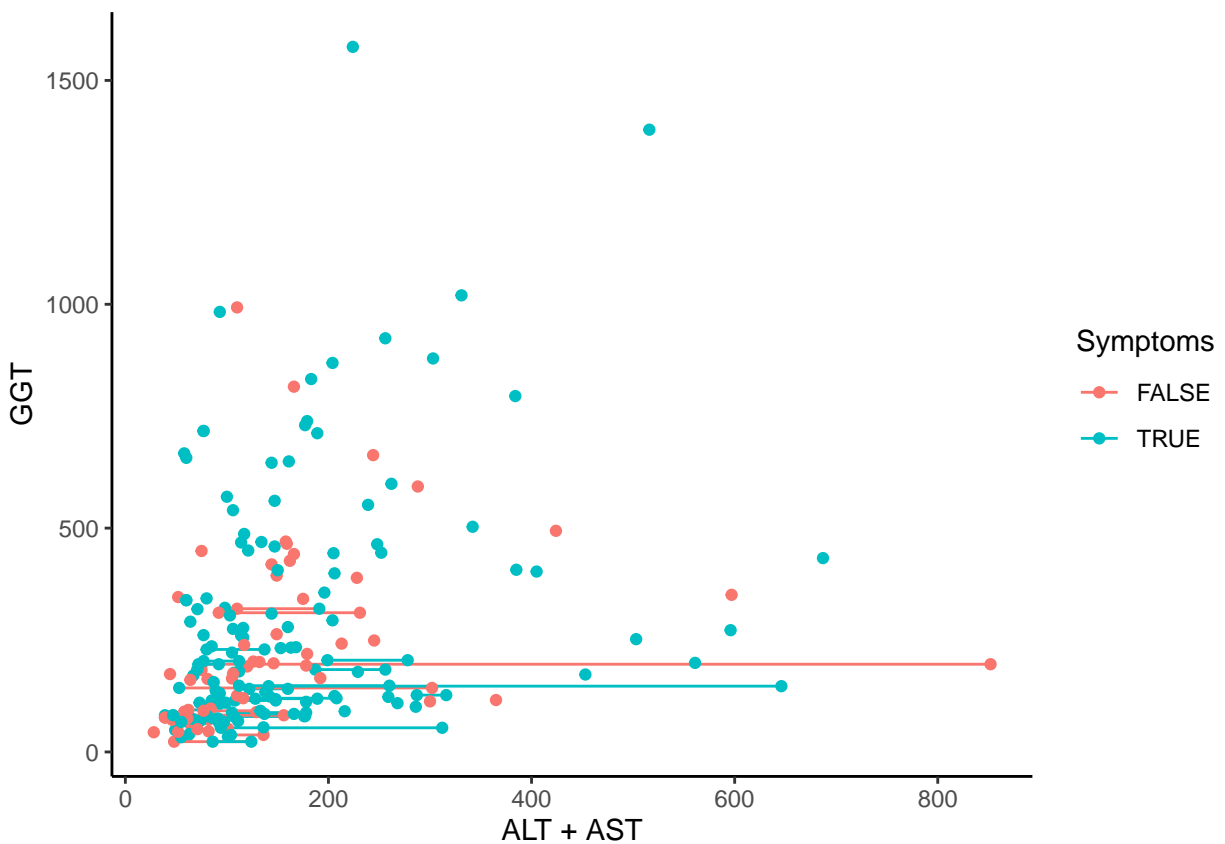
Tal y como recomendó Derek Corcoran realicé un análisis binomial. Sin embargo el AIC no fue inferior al señalado previamente.

Finalmente destacar que busqué paquetes que me ayudaran a generar valores *cut-off*, pero no me funcionaron.

```
##
## Call:
## lm(formula = GGT ~ I(ALT^2), data = SA_02)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -343.5  -291.8  -144.8   141.7   967.1
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  471.840335  116.612511    4.046 0.000937 ***
## I(ALT^2)      -0.001866    0.002475   -0.754 0.461727
## ---
```

```
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 386 on 16 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.03432,    Adjusted R-squared:  -0.02603
## F-statistic: 0.5687 on 1 and 16 DF,  p-value: 0.4617

## # A tibble: 1 x 11
##   r.squared adj.r.squared sigma statistic p.value    df logLik   AIC   BIC
##   <dbl>      <dbl> <dbl>      <dbl>  <dbl> <int> <dbl> <dbl> <dbl>
## 1    0.0343      -0.0260  386.        0.569   0.462     2  -132.  269.  272.
## # ... with 2 more variables: deviance <dbl>, df.residual <int>
```



Otros Análisis

```
hcc_data_complete_balanced_01 <- read_csv("hcc-dataset/hcc-data-complete-balanced.csv",
  col_types = cols(AFP = col_number(),
    AHT = col_number(),
    ALP = col_number(),
    ALT = col_number(),
    AST = col_number(),
    Age = col_number(),
    Alcohol = col_number(),
    CRI = col_number(),
    Cirrhosis = col_number(),
```



```

Class = col_number(),
Creatinine = col_number(),
Diabetes = col_number(),
Dir_Bil = col_number(),
Endemic = col_number(),
Ferritin = col_number(),
GGT = col_number(),
Gender = col_number(),
Grams_day = col_number(),
HBcAb = col_number(),
HBeAg = col_number(),
HBsAg = col_number(),
HCVAb = col_number(),
HIV = col_number(),
Hallmark = col_number(),
Hemochro = col_number(),
INR = col_number(),
Iron = col_number(),
Major_Dim = col_number(),
Metastasis = col_number(),
NASH = col_number(),
Nodule = col_number(),
Obesity = col_number(),
PHT = col_number(),
PVT = col_number(),
Packs_year = col_number(),
Sat = col_number(),
Smoking = col_number(),
Spleno = col_number(),
Symptoms = col_number(),
TP = col_number(),
Total_Bil = col_number(),
Varices = col_number())

hcc_fil_num <- hcc_data_complete_balanced_01 %>% dplyr::select(Gender, Symptoms, HBsAg, HBeAg, HCVAb, A

SA_num <- hcc_fil_num %>% filter(Alcohol == 1, Symptoms == 1, GGT > 100, ALT > 100)

formula_02_num <- glm(GGT ~ I(ALT^2), data = SA_num)
summary(formula_02_num)
glance(formula_02_num)

SA_03_num <- hcc_fil_num %>% filter(Alcohol == 1, Symptoms == 1, GGT > 100, ALT > 100, AST > 100)

formula_03_num <- glm(GGT ~ I(ALT^2), data = SA_num)
summary(formula_03_num)
glance(formula_03_num)

```

Conclusiones

Se presentan los datos de una base de datos de HCC, con un universo de 165 casos provenientes de un Hospital Clínico de Portugal que cuentan con diagnóstico de certeza llevado a cabo mediante imagenología.

Se hayó en la base de datos una prevalencia de la HCC en la población masculina y femenina, en una relación de 4:1, muy superior a lo señalado en la bibliografía.

Por otro lado, se presenta al alcoholismo, la presencia de sintomatología y la cirrosis como los factores más frecuentes en la población.

Con relación al manejo de los datos, se probó con distintos modelos, siendo el más efectivo y con mejor AIC un modelo lineal

Bibliografía

- Calle, Eugenia E, Carmen Rodriguez, Kimberly Walker-Thurmond, and Michael J Thun. 2003. "Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults." *New England Journal of Medicine* 348 (17). Massachusetts Medical Society: 1625–38.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>.
- Chen, Chien-Jen, Hwai-I. Yang, Jun Su, Chin-Lan Jen, San-Lin You, Sheng-Nan Lu, Guan-Tarn Huang, Uchenna H Iloeje, and for the REVEAL-HBV Study Group. 2006. "Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level." *JAMA* 295 (1): 65–73.
<https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>.
- El-Serag, Hashem B. 2012. "Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma." *Gastroenterology* 142 (6). Elsevier: 1264–1273.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>.
- European Association for the Study of the Liver (EASL)Email the author low asterisk, European Association for the Study of Diabetes (EASD), and European Association for the Study of Obesity (EASO). 2016. "EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease." *Journal of Hepatology* 64 (6). Elsevier: 1388–1402.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Fitzmaurice, Christina, Tomi Akinyemiju, Semaw Abera, Muktar Ahmed, Noore Alam, Mulubirhan Assefa Alemayohu, Christine Allen, et al. 2017. "The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015." *JAMA Oncology* 3 (12): 1683–91. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>.
- Galle, Peter R., Alejandro Forner, Josep M. Llovet, Vincenzo Mazzaferro, Fabio Piscaglia, Jean Luc Raoul, Peter Schirmacher, and Valérie Vilgrain. 2018. "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma." *Journal of Hepatology* 69 (1). European Association for the Study of the Liver: 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- Ioannou, George N, Christopher L Bryson, Noel S Weiss, Richard Miller, John D Scott, and Edward J Boyko. 2013. "The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection." *Hepatology* 57 (1). John Wiley & Sons, Ltd: 249–57.
<https://doi.org/10.1002/hep.25800>.
- Ioannou, George N., Meaghan F. Splan, Noel S. Weiss, George B. McDonald, Laura Beretta, and Sum P. Lee. 2007. "Incidence and Predictors of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5 (8). Elsevier: 938–945.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.039>.
- Mancebo, Alejo, M. Luisa González-Diéguez, Valle Cadahía, María Varela, Ramón Pérez, Carmen A. Navascués, Nieves G. Sotorrios, Maribel Martínez, Luis Rodrigo, and Manuel Rodríguez. 2013. "Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 11 (1). Elsevier: 95–101.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.007>.
- Trichopoulos, Dimitrios, Christina Bamia, Pagona Lagiou, Veronika Fedirko, Elisabeth Trepo, Mazda Jenab, Tobias Pischon, et al. 2011. "Hepatocellular Carcinoma Risk Factors and Disease Burden in a

European Cohort: A Nested Case–Control Study.” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 103 (22): 1686–95. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr395>.

Tsilidis, Konstantinos K, John C Kasimis, David S Lopez, Evangelia E Ntzani, and John P A Ioannidis. 2015. “Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies.” *BMJ* 350. BMJ Publishing Group Ltd. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7607>.