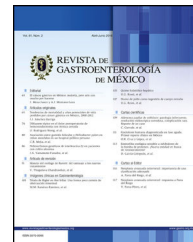




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Disminuyendo la heterogeneidad en hepatocarcinoma. Análisis de clúster por variables clínicas en pacientes atendidos en una institución de cuarto nivel de complejidad



S. Niño-Ramírez^{a,*}, D. Jaramillo-Aroyave^b, O. Ardila^b y L.G. Guevara-Casallas^c

^a Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina Universidad CES, Medellín, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 19 de abril de 2020; aceptado el 19 de julio de 2020

Disponible en Internet el 18 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
hepatocelular;
Análisis de grupos;
Aprendizaje no
supervisado

Resumen

Introducción y objetivo: A pesar de que el término hepatocarcinoma se utiliza para designar tumores primarios hepáticos, su etiología, variación geográfica, comportamiento y asociación con alteraciones genéticas específicas hace de esta una enfermedad con elevada heterogeneidad. El objetivo de esta investigación es establecer características clínicas que permitan definir conglomerados homogéneos utilizando análisis de clúster.

Materiales y métodos: Esta investigación desarrolló un análisis exploratorio de clúster utilizando el método *K-means* para subclasificar a 119 casos de pacientes con hepatocarcinoma de los cuales 62 cumplieron con criterios de inclusión y no de exclusión. Para el análisis de clúster se definió un espacio *N* dimensional donde *N* fue igual al número de variables incluidas en el estudio ($N^{\circ}=17$), las coordenadas espaciales correspondieron a cualquier magnitud posible entre el valor mínimo y el máximo de las variables incluidas (edad, volumen tumoral, AFP, AST, BD, Alb, Na, INR, Cr, HBV, OH, NASH, tumor Múltiple, Neo, HCV, Sexo, Cirrosis).

Resultados: Se identificaron cuatro patrones con características clínicas homogéneas en los cuales la edad de presentación, el antecedente de infección por virus de hepatitis B, la alteración del perfil hepático con dominancia colestásica y los bajos niveles de albúmina se asociaron con un aparente peor pronóstico.

* Autor para correspondencia. Universidad CES Medellín Antioquia, Calle 10A #22-04, Medellín, Colombia. Teléfono: +373003061592.
Correo electrónico: sfnesp@gmail.com (S. Niño-Ramírez).

Conclusión: Se demuestra cómo la heterogeneidad en hepatocarcinoma puede reducirse utilizando métodos de aprendizaje no supervisado para definir subgrupos específicos, en los cuales los mecanismos fisiopatológicos descritos puedan explicar mejor el comportamiento tumoral y definir determinantes pronósticos relacionados con los subgrupos.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Group analysis;
Unsupervised machine learning

Reducing the heterogeneity in hepatocellular carcinoma. A cluster analysis based on clinical variables in patients treated at a quaternary care hospital

Abstract

Introduction and objective: Even though the term hepatocellular carcinoma designates the most common type of primary liver cancer, the disease has a high level of heterogeneity due to its etiology, geographic variation, behavior, and association with specific genetic alterations. The aim of the present study was to establish, through a cluster analysis, the clinical characteristics that enable homogeneous conglomerates to be defined.

Materials and methods: An exploratory cluster analysis was developed utilizing the K-means method for sub-classifying 119 cases of patients with hepatocellular carcinoma. Sixty-two of those patients met the inclusion criteria, as well as none of the exclusion criteria. For the cluster analysis, an n-dimensional space was defined, in which n was equal to the number of variables included in the study (n = 17). The spatial coordinates corresponded to any possible magnitude between the minimum and maximum values of the variables analyzed (age, sex, tumor volume, AFP, AST, DB, Alb, Na, INR, Cr, HBV, HCV, OH, NASH, cirrhosis, multiple tumors, and neotumor).

Results: Four patterns with homogeneous clinical characteristics were identified, in which age at presentation, history of hepatitis B virus infection, altered liver profile with cholestatic dominance, and low albumin levels were associated with an apparently worse outcome.

Conclusion: How heterogeneity in hepatocellular carcinoma could be reduced was shown through utilizing an unsupervised learning method to define specific subgroups, in whom known pathophysiologic mechanisms could better explain tumor behavior and define the determining prognostic factors related to the subgroups.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivo

El hepatocarcinoma es la enfermedad tumoral maligna más frecuente del hígado¹. Este cáncer no muestra un comportamiento uniforme, presenta múltiples causas y su comportamiento es muy variable¹. Estudios de tamizaje para hepatocarcinoma en cirrosis²⁻³ no han tomado en cuenta causas diferentes a la hepatitis B para la conformación de subtipos de riesgo.

El método de subclasificación clínica más utilizado en el mundo es el BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) el cual se basa en tres características clínicas: tamaño tumoral, estado general (*performance status*) y grado de disfunción hepática por Child-Pugh⁴, sin embargo esta estrategia es aplicable únicamente a pacientes con cirrosis y no tiene en consideración el comportamiento tumoral que se desarrolla en el hígado con carga inflamatoria secundaria a infección por virus de la hepatitis B o los fenómenos fibróticos secundarios a cirrosis o al aparecer en hígado sano. En el año 2018 Llovet et al. y en 2019 Harding et al. destacaron la importancia de subclasificar el hepatocarcinoma partiendo desde

conglomerados moleculares con el fin de ofrecer terapias dirigidas utilizando medicina de precisión^{5,6}, sin embargo la definición de conglomerados no moleculares si no clínicos puede apoyar a definir en qué escenarios es más probable determinante molecular o covariables determinantes en el manejo.

La subclasificación de problemas clínicos utilizando vectores de magnitud se lleva a cabo de manera inconsciente en la práctica clínica cotidiana, por ejemplo, utilizado la variable tiempo como término de magnitud podemos subclasificar el dolor abdominal como agudo o crónico, un hecho fundamental para el abordaje de esta patología. Este ejemplo es válido para ilustrar un método de subclasificación univariado, la introducción de más variables puede mejorar el desempeño de clasificación, para estos casos cada vector de magnitud sirve como una dimensión en la cual se pueden ubicar cada elemento según sus atributos (fig. 1 a-b).

Un análisis de clúster es una evaluación multidimensional donde cada dimensión es definida por todos los valores posibles de una variable y el espacio multidimensional por la cantidad de variables incluidas en el análisis.

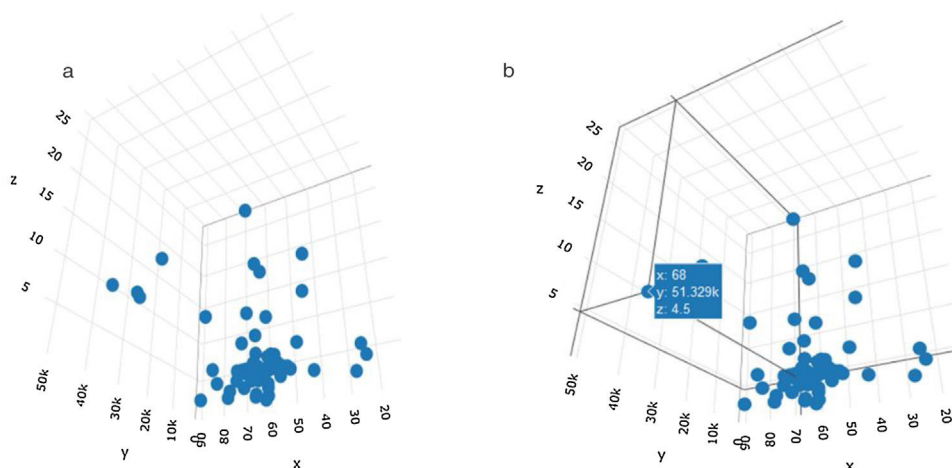


Figura 1 A. Espacio dimensional n , configurado por tres variables: X° =°edad, Y° =°niveles de AFP, Z° =°tamaño tumoral. Las tres variables configuran el espacio tridimensional donde se ubica espacialmente cada caso. B. Ubicación de un caso en el espacio n dimensional según valores específicos de las variables x,y,z (edad, AFP, diámetro tumoral).

La elevada heterogeneidad en hepatocarcinoma llevó a Liu et al. a realizar un análisis de clúster, publicado en el año 2016⁷ en 256 pacientes buscando correlaciones genómicas y definiendo cinco subgrupos de tumor, cada uno con una identidad genómica específica. Este estudio permite definir la variabilidad en el comportamiento del hepatocarcinoma y la posibilidad de que existan subgrupos con base en perfiles genómicos específicos. Sin embargo, el análisis en este estudio partió desde los determinantes genómicos y no tomó en cuenta el entorno medioambiental en el cual se desarrolla la enfermedad, lo cual puede influir en el comportamiento biológico del tumor de manera significativa⁸. No existen grupos de subclasificación de hepatocarcinoma según el comportamiento del tumor ya establecido⁹.

En el medio loco-regional no existen estudios descriptivos que permitan conocer el comportamiento del hepatocarcinoma en los pacientes con este diagnóstico, considerándose entonces que existe un vacío de conocimiento especialmente en lo relacionado a la identificación de subgrupos de pacientes con hepatocarcinoma ya diagnosticado, por lo cual esta investigación realizó un análisis por conglomerados basándose en la forma de presentación del hepatocarcinoma, sus características clínicas, comportamiento tumoral y estado hepático sobre el cual se desarrolló el tumor.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio de tipo exploratorio analítico de corte trasversal. La población de referencia fueron pacientes con hepatocarcinoma que consultaron a las instituciones participantes durante el periodo del estudio.

Como criterios para la inclusión en el estudio se consideraron pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma atendidos en las instituciones participantes.

Se definieron los siguientes criterios de exclusión: pacientes en estado de gestación, seguimiento incompleto, inconsistencias en los registros de historia clínica y/o estudios incompletos.

Debido a que el análisis de clúster no implica prueba de hipótesis preestablecida no se definió un tamaño de muestra para el estudio.

Se tomó como fuente de información el sistema SAP, el cual recoge datos clínicos e intervenciones de pacientes atendidos en el hospital universitario San Vicente Fundación en el periodo de estudio. Debido a limitaciones por disponibilidad de número de casos no se especificaron proceso de validación en el estudio.

El diagnóstico de hepatocarcinoma y/o cirrosis se estableció con base en criterios imagenológicos por resonancia magnética, utilizando la biopsia para confirmación únicamente en casos seleccionados.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal con un plan de análisis en secuencia, inicialmente evaluando cada variable por separado, definiendo su distribución y si cumplía con el supuesto de normalidad, la proporción de datos ausentes y si existía algún patrón de pérdida de datos. Posteriormente, se realizó análisis de correlación entre variables continuas y categóricas. Finalmente se realizó un análisis preliminar bivariado evaluando la matriz de correlación de variables. Se incluyeron en el análisis de clúster las variables que demostraron independencia en la correlación y las que por plausibilidad biológica debieran ser incluidas dada su relevancia.

Con el fin de establecer la existencia de diferencias significativas entre los grupos se realizaron test estadísticos para las pruebas de hipótesis de acuerdo a la naturaleza y distribución de las variables; para aquellas continuas de distribución no normal con la prueba de Kolmogórov-Smirnov, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para probar la hipótesis. La prueba exacta de Fisher o la de χ^2 se empleó para comparar variables categóricas.

Se calcularon medidas de asociación con su respectivo intervalo de confianza del 95% para desenlaces relacionados con el tiempo de evolución del tumor. Con esta información, se construyeron tablas de frecuencias compuestas,

mostrando los valores del χ^2 y de p de las pruebas de hipótesis y OR crudos, así como coeficientes de correlación de Pearson para variables continuas.

Los valores perdidos se sometieron a un análisis estadístico para determinar el patrón de pérdida de datos, considerándose que si la pérdida de datos era mayor a un 5% y el patrón de pérdida de datos era aleatorizado se realizaría una imputación múltiple para los análisis estadísticos.

El estudio de análisis de clúster busca clasificar a los individuos con hepatocarcinoma formando grupos o conglomerados de tal manera que los pacientes dentro de cada conglomerado presenten homogeneidad en cuanto a los valores adoptados por cada tipo de variable. Para este propósito se definió un espacio n dimensional, donde n representó el número de variables incluidas en el análisis, en dicho espacio la ubicación de cada caso quedó determinada por la magnitud de cada variable, lo que definió las coordenadas espaciales. La figura 1a ejemplifica la representación espacial de los casos de hepatocarcinoma en un plano definido por 3 variables (X° =edad 68 años, Y° =niveles de alfa feto proteína 51,329 y Z° =volumen tumoral de 68cm^3).

El término distancia en dicho espacio define el grado de similaridad o disimilaridad en cada una de las agrupaciones, es decir que una observación se asemejará a otra en la medida que la distancia que las separa sea lo menor posible. El método de análisis de clúster fue no jerárquico utilizando K-means considerando que el propósito del trabajo fue de carácter exploratorio. Inicialmente se definió este método de agrupación con un número de clúster a priori entre dos y cuatro, debido a limitaciones anticipadas por tamaño de muestra.

Para esta investigación se definió una distancia euclidiana con el fin de evaluar patrones de agrupación más que tipos de desplazamiento o magnitud entre variables.

El procesamiento y el análisis de información se ejecutó en los paquetes estadísticos R foreign, clúster y factoextra. El procesamiento de los datos no incluyó datos de identificación de participantes, no se diligenció consentimiento informado debido a que la investigación se llevó a cabo de manera retrospectiva y no se realizaron intervenciones experimentales.

Consideraciones éticas

Esta investigación fue de tipo observacional y no se realizaron ningún tipo de intervenciones o experimentos en humanos.

El consentimiento informado no se solicitó, porque en la presente investigación no se publican datos personales que permitan identificar al paciente.

Resultados

De un total de 814 pacientes con tumores hepáticos luego de excluir metástasis o lesiones no neoplásicas, se encontraron 119 casos de hepatocarcinoma, de los cuales 62 cumplían con criterios de inclusión (el detalle de la selección de casos se expone en la fig. 2).

En la tabla 1 se resumen las características de los participantes del estudio que desarrollaron hepatocarcinoma con y sin hígado cirrótico.

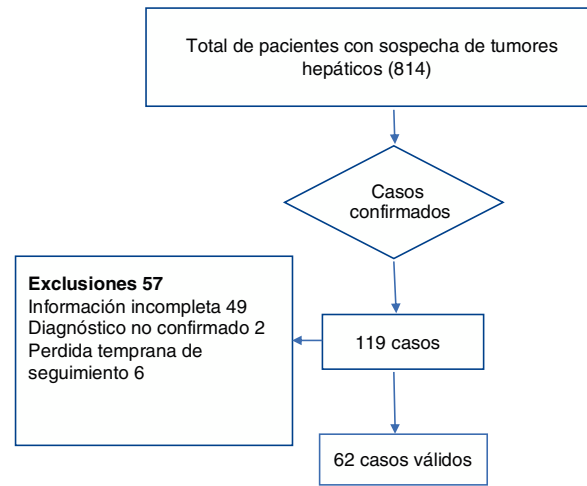


Figura 2 Flujograma de participantes.

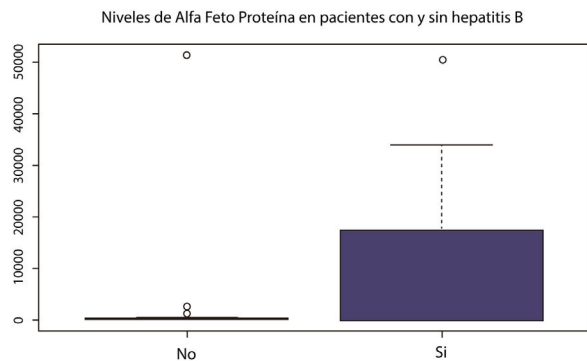


Figura 3 Distribución de los valores de alfa feto proteína en los pacientes con y sin hepatitis B.

En el análisis bivariado se evaluaron los desenlaces dicotómicos con relación a una pérdida temprana del seguimiento, definida como menor a seis meses tomándose como un indicador indirecto de mal pronóstico.

Ninguna de las variables dicotómicas tuvo relación con el desenlace pérdida temprana de seguimiento por test de χ^2 .

Se realizó un análisis de correlación de variables continuas encontrándose bajos niveles de correlación para las transaminasas; se definió incluir únicamente la aspartato aminotransferasa (AST) en los análisis de conglomerados debido a la falta de independencia entre las variables AST y alanino aminotransferasa (ALT), no se incluyeron variables compuestas como score de MELD o Child. La exploración gráfica de distribución de variables continuas por subgrupos de categóricas utilizando gráficos de cajas y bigotes encontró una tendencia a la aparición de hepatocarcinoma a edades más tempranas en los pacientes con infección por virus de la hepatitis B con respecto a los pacientes sin ella. Los hallazgos de colestasis también fueron más frecuentes en este subgrupo.

Cuando se evaluó el comportamiento de la alfa feto proteína en los pacientes con y sin infección por virus de la hepatitis B, se observaron marcadas diferencias en la distribución de los valores, alcanzando niveles más elevados y una distribución más heterogénea en aquellos con hepatitis B (fig. 3). Los pacientes con infección por virus de la hepa-

Tabla 1 Características clínicas y de laboratorio de los participantes

Variable	Hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico	Hepatocarcinoma sobre hígado sano	Total	Valores perdidos (%)
	n 54 (85%)	n 9 (14%)	n 63 (%)	
Edad±DE	61°±°13	56°±°14	60°±°13	0 (0.0%)
Sexo femenino (%)	22 (40%)	4 (44%)	26 (41%)	0 (0.0%)
Hepatitis B (%)	11(20%)	2(22%)	13(20%)	1 (1.5%)
Abuso de alcohol (%)	15 (27%)	2 (22%)	17 (26%)	1 (1.5%)
NASH (%)	13 (28%)	0 (0%)	13 (24%)	8 (12%)
Hepatitis C	5(9%)	0(0%)	5(8%)	2(3%)
HCC múltiple	27(51%)	4(44%)	31(50%)	0 (0.0%)
Diámetro mayor HCC	8°±°12	5°±°6.8	7.6°±°12	3(4.5%)
Albúmina±DE	3.6°±°0.7	4.0°±°0.7	3.6°±°0.7	18(27%)
Fosfatasa alcalina	200°±°134	160°±°142	195°±°134	12(18%)
Bilirrubina directa	0.7°±°1	0.3°±°1	0.7°±°1	7(10%)
ALT	48°±°29	48°±°29	48°±°29	4 (6%)
AST	61°±°64	57°±°68	60°±°64	4 (6%)
INR	1.15°±°0.22	1.10°±°0.22	1.14°±°0.22	8(12%)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DE: desviación estándar; INR: índice internacional normalizado; HCC: hepatocarcinoma; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

titis C presentaron tendencia a tener niveles más altos de transaminasas y fosfatasa alcalina; no hubo diferencias ni en la duración del seguimiento ni en los niveles de alfa feto proteína en estos pacientes.

Se utilizó el método de *K-means* para definir el patrón de conglomerados, definiendo a priori dos, tres y cuatro grupos de clúster debido a las limitaciones que se pudieran presentar por tamaño de muestra para un número mayor de conglomerados.

Para el análisis de clúster se definió un espacio N dimensional donde N fue igual al número de variables incluidas en el estudio (N°=17), las coordenadas espaciales correspondieron a cualquier magnitud posible entre el valor mínimo y el máximo de las variables incluidas (edad, volumen tumoral, alfa feto proteína [AFP], AST, bilirrubina directa [BD], albumina [Alb], sodio [Na], índice internacional normalizado [INR], creatinina [Cr], virus de hepatitis B [HBV], alcoholismo [OH], esteatohepatitis no alcohólica [NASH], múltiple, otras neoplasias [Neo], virus de hepatitis C [HCV], sexo, cirrosis) debido a limitaciones por tamaño de muestra no se incluyeron variables asociadas a cirrosis como complicaciones derivadas de la misma.

El análisis de dos conglomerados definió dos grupos, uno con un total de 38 casos y otro con 24; cuando se evaluó el patrón de agrupamiento para tres conglomerados se encontró la formación de tres patrones, uno con 27 casos otro con tres y el último con 32 casos.

Cuando se analizó el patrón de conglomerados para cuatro clústeres, se observó la formación de dos grupos que dominaron el patrón de agrupación, uno con 33 casos, otro con 24 y dos grupos pequeños de tres y dos casos (fig. 4).

Primer Clúster (casos 15-14-20): pacientes jóvenes, promedio de edad 27 años (desviación estándar de 12), hepatitis B e hígado cirrótico, compromiso tumoral en múltiples segmentos, diámetro promedio del tumor de 6°cm (desviación estándar de 4), tendencia a trombocitopenia (promedio de plaquetas de 59 mil (con desviación estándar de 7 mil),

elevación de transaminasas (promedio AST de 275 con desviación estándar de 107) y dominancia de patrón colestásico (promedio fosfatasa alcalina 564 con desviación estándar de 229), fue llamativa la marcada variabilidad en los niveles de alfa feto proteína en este grupo de pacientes (promedio 25,717 ng/ml, con desviación estándar 24,762 ng/ml), los niveles de creatinina fueron normales (creatinina 0.6 mg/dl) y el promedio de INR fue 1.4 con desviación estándar de 0.1. El promedio de meses de seguimiento fue siete meses con desviación estándar de 4.

Segundo Clúster (casos 1-27): pacientes adultos mayores (edad 66 años con desviación estándar de un año) con hígado cirrótico, antecedentes de abuso de alcohol, sin hepatitis B, con tendencia a desarrollar grandes masas tumorales (promedio de diámetro del tumor 23°cm con desviación estándar de 4 cm) y compromiso de múltiples segmentos hepáticos. Se observaron niveles más modestos de transaminasas (AST 63 U/L con desviación estándar de 0 U/L), y patrón predominantemente colestásico en el perfil hepático (promedio de fosfatasa alcalina 362 mg/dl con desviación estándar de 65 mg/dl), y albúmina normal, no presentaron alteraciones en la función renal ni hiponatremia. Los niveles de alfa feto proteína no demostraron consistencia en cuanto a la masa tumoral. El promedio de meses de seguimiento fue 8 meses con desviación estándar de 6.5.

Tercer Clúster: pacientes adultos mayores con promedios de edad de 64 años con desviación estándar de 8.9, la gran mayoría con cirrosis (proporción de 84%), y sin hepatitis B (proporción de hepatitis B en el clúster 7%) y una baja proporción de abuso de alcohol (18%), el promedio en el diámetro tumoral fue de 4°cm (desviación estándar de 2) y la mayoría de los casos se presentaron como masas únicas (64%), tuvieron niveles de transaminasas significativamente menores que los clúster 1 y 2 (promedio AST de 40 con desviación estándar de 23), así como de los niveles de fosfatasa alcalina (promedio 160 con desviación estándar de 79), los niveles de alfa feto proteína (promedio 148 con desviación

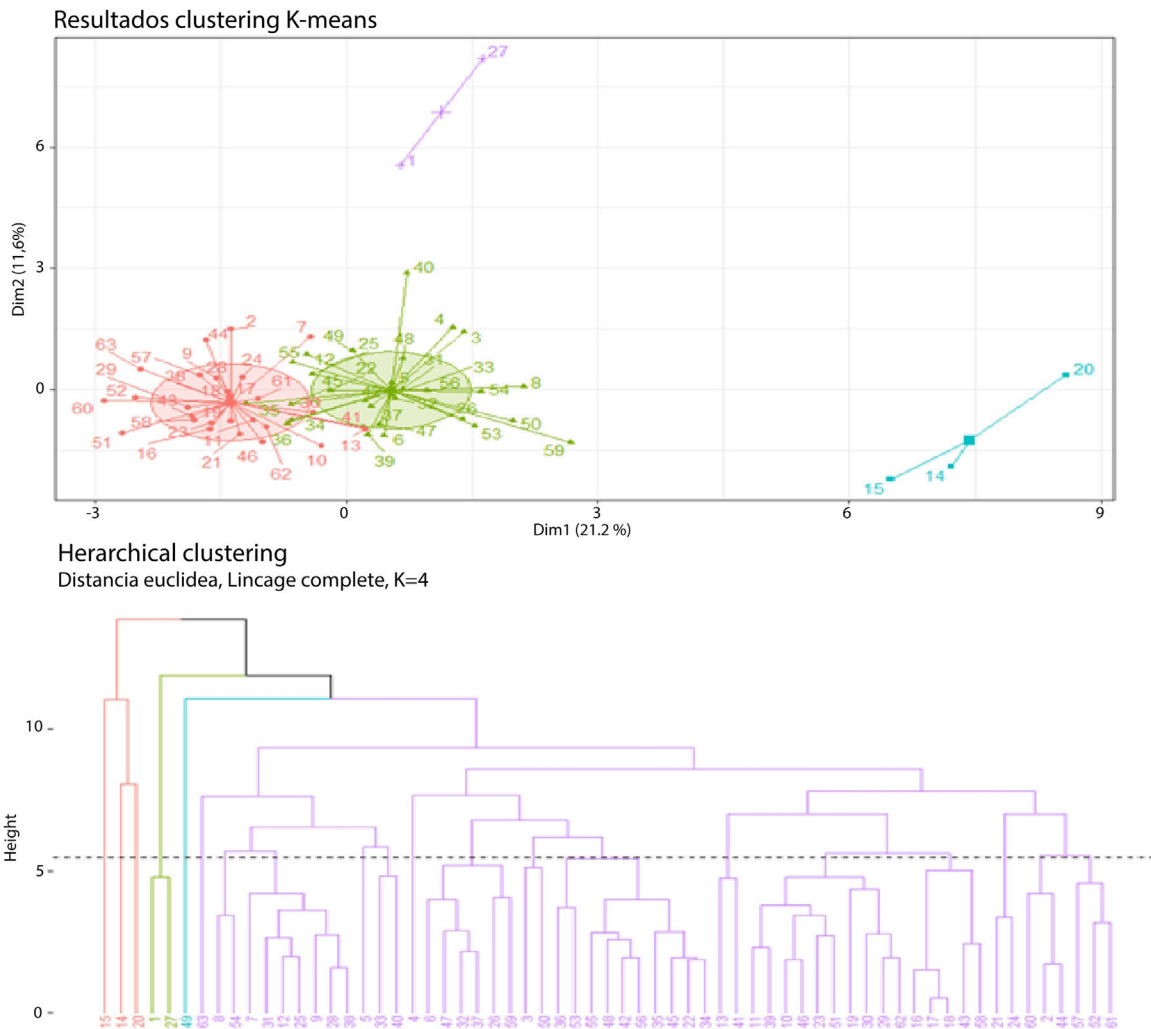


Figura 4 Patrón de agrupamiento de cuatro clústeres y dendrograma.

estándar de 214) no presentaron ningún tipo de correlación con el diámetro tumoral (coeficiente de correlación de Pearson de 0.005), el promedio de niveles de albúmina fue 4.1 con desviación estándar de 1.9, no presentaron alteraciones en los niveles de sodio, creatinina ni INR. No existió preferencia de sexo para este patrón de agrupamiento. Para este grupo el promedio de seguimiento fue 36 meses con desviación estándar de 34.

Cuarto Clúster: pacientes adultos con un promedio de edad de 58 años con desviación estándar de 8.9 y la mayoría de sexo masculino (proporción de 80%), con cirrosis (proporción de 80%), sin hepatitis B (proporción de hepatitis B de 30%) y sin antecedentes de abuso de alcohol (proporción de abuso de alcohol en el clúster de 35%), la tendencia fue a presentar tumores con diámetros promedio de 6 cm con desviación estándar de 4 cm, en una proporción elevada múltiples (65% con compromiso de más de un segmento hepático) con niveles más elevados de transaminasas que el clúster tres (promedio de AST de 63 U/L con desviación estándar de 41 U/L) y niveles ligeramente elevados de fosfatasa alcalina (promedio 184 mg/dl con desviación estándar de 81 mg/dl) y trombocitopenia leve (promedio de plaquetas de 134 mil con desviación estándar de 118 mil). Estos pacientes tuvieron niveles normales de creati-

nina, sodio e INR, sin embargo, en su perfil de nutricional y/o de baja síntesis hepática se expresó con bajos niveles de albúmina (promedio 3 g/dl con desviación estándar de 2 g/dl), los niveles de alfa feto proteína fueron significativamente mayores en comparación con el clúster tres (promedio 8,081 ng/ml con desviación estándar de 15,639 ng/ml). El promedio de la duración de seguimiento fue de 16 meses con desviación estándar de 15 meses.

Conclusiones

A pesar de ser la expresión neoplásica del tejido hepático, el hepatocarcinoma puede tomar un comportamiento clínico muy diferente dependiente del contexto clínico en el cual se desarrolla el tumor. En primer lugar, están los pacientes jóvenes con antecedentes de hepatitis B. La fisiopatología de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B tiene como factor relacionado la alteración en la regulación de mecanismos epigenéticos en los cuales micro ARN endógenos no codificantes regulan la expresión postranscripcional de genes diana lo cual puede eventualmente tener utilidad pronóstica y diagnóstica a futuro¹⁰. Las características clínicas particulares de este clúster y su distancia con otros

grupos de pacientes con hepatocarcinoma pueden ser debida a la expresión clínica de alteraciones en la regulación y expresión de mecanismos epigenéticos por micro ARN endógenos. El segundo clúster fue representado por pacientes adultos mayores con hepatopatía alcohólica en los cuales la susceptibilidad genética ha sido el blanco de la explicación fisiopatológica de este tipo de condiciones, las variantes genéticas en PNPLA3 y TM6SF2 se han asociado al desarrollo de carcinoma hepatocelular en individuos con cirrosis relacionada con el alcohol¹¹. El rasgo diferencial del tercer clúster fue la edad avanzada, en 2017 Guo et al.¹² publican los resultados de un estudio de hepatocarcinoma en ancianos utilizando *propensity score*, y pudieron demostrar como las comorbilidades y la falta de oportunidades para tratamientos quirúrgicos completos eran los determinantes claves en la evolución y pronóstico de estos pacientes.

El cuarto clúster se presentó en pacientes adultos, la mayoría de sexo masculino con promedios de edad de 58 años, quienes tuvieron llamativamente niveles bajos de albúmina, y un aparente peor pronóstico.

Este estudio pone de manifiesto la elevada variabilidad clínica que puede llegar a expresar el hepatocarcinoma, en el cual condiciones genéticas, influencias medioambientales, expresiones de infección viral y deterioro general por edad o nutricional se convierten en determinantes fundamentales en la expresión de las características clínicas que expresan estos *pacientes*.

Como limitaciones a este estudio debemos destacar que se trata de un análisis retrospectivo con alto riesgo de sesgos, la proporción de datos perdidos fue elevada, y el marcador indirecto de pronóstico evaluado en meses de seguimiento se trató de una variable expuesta a múltiples variables de confusión. Adicionalmente, es importante destacar que el desarrollo del estudio se llevó a cabo en un centro de referencia para trasplante hepático, lo cual puede inducir sesgos al concentrar pacientes con buena reserva hepática candidatos a trasplante hepático. El estudio se desarrolló con carácter exploratorio, con lo cual se busca identificar hipótesis de comportamiento clínico de hepatocarcinoma según el contexto clínico en el cual se desarrolla la lesión. Es probable que existan factores de confusión debido al tamaño de muestra y número de variables incluidas en el estudio. A pesar de ello, se pudo identificar patrones de conglomerados en los cuales el perfil nutricional, la edad de aparición con debut a temprana edad en pacientes con hepatitis B, y la presencia de alteración en el perfil hepático con predominio colestásico se asociaron con formas de expresión de hepatocarcinoma con un aparente peor pronóstico.

Cabe destacar que este estudio se trata de un análisis exploratorio el cual pone de manifiesto que la expresión fenotípica del hepatocarcinoma para nuestro medio puede tener condicionantes especiales que es importante tener en cuenta.

Se necesitan estudios prospectivos con una mayor cantidad de pacientes para validar estos hallazgos e integrarlos con los marcadores establecidos en los trabajos de Llovet y Harding, e integrar marcadores clínicos y genéticos como determinantes pronósticos en hepatocarcinoma.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration Akinyemiju T, Abera S, et al. 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 Oncol.* 2017;3:1683–91, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-004-0552-0>.
3. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161:261–9, <http://dx.doi.org/10.7326/M14-0558>.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182–236, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
5. Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J, et al. Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: clinical implications of next-generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies. *Clin Cancer Res.* 2019;25:2116–26, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2293>.
6. Llovet JM, Montal R, Sia D, et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:599–616, <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>.
7. Liu G, Dong C, Liu L. Integrated multiple “-omics” data reveal subtypes of hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2016;11:e0165457, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165457>.
8. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985;56:918–28, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850815\)56:4<918::aid-cnrcr2820560437>3.0.co;2-e](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850815)56:4<918::aid-cnrcr2820560437>3.0.co;2-e).
9. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis.* 2011;29:339–64, <http://dx.doi.org/10.1159/000327577>.
10. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, et al. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: a review. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1358, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20061358>.
11. Stickel F, Buch S, Nischalke HD, et al. Genetic variants in PNPLA3 and TM6SF2 predispose to the development of hepatocellular carcinoma in individuals with alcohol-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1475–83, <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0041-8>.
12. Guo H, Wu T, Lu Q, et al. Hepatocellular carcinoma in elderly: clinical characteristics, treatments and outcomes compared with younger adults. *PLoS One.* 2017;12:e0184160, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0184160>.