

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

CARCINOMA HEPATOCELULAR
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA
P R E S E N T A
DRA. ANTELMA MA. DEL SOCORRO CASTAÑEDA
LAZCANO



IMSS

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

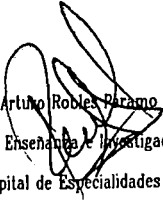


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

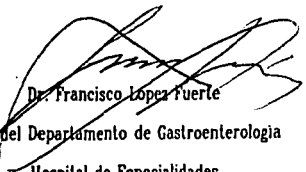
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Arturo Robles Páramo
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades
Centro Médico La Raza, IMSS.



Dr. Alfonso Perches Vega
Jefe de la División Médico-Quirúrgica I
Profesor titular del Curso de Gastroenterología
Hospital de Especialidades
Centro Médico La Raza, IMSS



Dr. Francisco López Fuerte
Jefe del Departamento de Gastroenterología
Hospital de Especialidades
Centro Médico La Raza, IMSS.



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

DEDICATORIA:**A Dios:****Ser supremo de amor y bondad.****A mis padres:****Teodoro Castañeda Del Angel****Juana Lazcano de Castañeda****Por haberme dado la vida y su amor****A mis hermanos:****Abraham, Verónica, Bonifacio.****Victoria, Asunción, Margarita,****Teresa y Martín.****Por su gran apoyo.****A mi cosita:****Antonio Benitez Cardoso****Por su amor y comprensión**

AGRADECIMIENTOS.

A mis profesores del curso de especialización, asesor de tesis Dra. Ma. Teresa Rizo Robles y a todos los Médicos adscritos al departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, quienes contribuyeron en mi formación durante esta etapa de mi vida profesional.

CARCINOMA HEPATOCELULAR
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO "LA RAZA"

Índice

	Pág.
Autorización	1
Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Título	4
Índice	5
Introducción	7
Antecedentes Científicos	8
Historia Natural del CHC	14
Problema	15
Objetivo General	16
Tipo de estudio	17
Material y Métodos (universo de trabajo).....	18
Metodología	19
Variables dependientes e independientes	20
Criterios de inclusión, de no inclusión y de exclusión	22
Análisis Estadístico	23
Recursos Humanos	24
Recursos Materiales y Ambiente Geográfico ...	25
Hoja de captura de información (Anexo 1a) ...	26

	Pag.
Resultados	27
Figuras	31
Tablas	37
Fotos	41
Discusión	44
Conclusiones	48
Bibliografías	50

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor de considerable interés epidemiológico, clínico y patológico, su incidencia se ha incrementado en los últimos años, siendo común en personas del sexo masculino, mayores de cuarenta años.

Ciertos factores virológicos (virus B y C de la hepatitis) pueden incrementar el riesgo para su desarrollo, además esta bien documentada la asociación entre cirrosis hepática y CHC.

La detección temprana se exige en personas de alto riesgo a través de la medición del nivel de alfa-fetoproteína (AFP) y examen ultrasonográfico (USG) del hígado, ya que la sobrevida y el pronóstico en el momento del diagnóstico son muy pobres.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los tumores más comunes en el mundo, se han estimado de 500,000 a 1,000,000 de casos nuevos por año (1). Es considerado un tumor de gran variabilidad epidemiológica, ocurriendo en el sur de África y en el sudeste asiático más de 100 casos por 100,000 habitantes en comparación con 4 casos por 100,000 habitantes en los Estados Unidos. En México, un estudio realizado en 1485 autopsias demostró 1877 tumores malignos de los cuales 11 correspondían a CHC con un porcentaje de 0.74% (2); además se ha observado en el 0.56% a 1.2% de las autopsias practicadas en hospitales generales, pero su frecuencia se incrementa en autopsias de individuos con cirrosis hepática de 2.6% a 5.7% (3-5).

La edad de presentación varía de acuerdo a la región geográfica siendo en algunas entre la tercera y cuarta décadas (áreas de mayor incidencia de hepatitis por virus B) y en otros entre la quinta y sexta décadas de la vida (6), siendo raro en niños usualmente ocurriendo entre los 5 y 15 años. Se presenta más frecuentemente en individuos del sexo masculino en una proporción de 4:1 ó 6:1 respecto al femenino (7).

Varios agentes han sido implicados en la carcinogénesis del CHC, las aflatoxinas pudieran ser un agente importante por la alta incidencia de CHC vista en ciertas regiones del mundo.

En pacientes de más de 50 años, se ha visto un número significativamente alto de casos de CHC entre no fumadores más que en fumadores, debido a que agentes presentes en el cigarro que inducen una vía de detoxificación en el citocromo P-450 llegando a proteger contra el CHC inducido por aflatoxinas (8).

Una mutación en el codón 249 del gen P53, que es un gen supresor identifica una forma endémica de CHC estrechamente asociada con la ingesta en la dieta de aflatoxinas (9).

Considerando a la hepatitis por virus B y otros agentes causantes de enfermedad hepática crónica como prerequisites necesarios para el desarrollo de CHC mediado por AFB1, ya sea que se alteren los mecanismos de expresión del gen o simplemente por su habilidad para promover la proliferación celular (10).

La relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CHC ha sido publicado. Hay una interrelación entre el abuso de alcohol y cirrosis por un lado y cirrosis con CHC por el otro, pero ello no confirma una relación directa entre una forma y la otra (11).

La frecuencia de complicarse de CHC en todos los hígados cirróticos de autopsias para ser de 20 a 40% y la prevalencia de cirrosis hepática en pacientes con CHC actualmente está cerca del 80%. además está generalmente aceptado que la cirrosis hepática macronodular tiene un mayor potencial maligno, pero es desconocido porque este tumor frecuentemente se acompaña de cirrosis hepática (12).

En 1984, la Organización Mundial de la Salud, informó que después del tabaco, el carcinógeno más importante conocido es el virus de la hepatitis B (VHB), aproximadamente el 5% de la población mundial es portadora de este virus (13). Existe una clara asociación entre el VHB y CHC, sin embargo el mecanismo exacto del daño no se conoce, pero se postula que el virus podría contribuir en la patogénesis del CHC a través de la inducción de cirrosis hepática e integración del DNA del VHB dentro del genoma del hepatocito y modificación de la expresión del gen celular por mutagénesis en la inserción, desarreglos cromosómicos o por la transactivación transcripcional en la actividad de las regiones X y Pre-S-S del genoma del VHB (14). Numerosos estudios moleculares, epidemiológicos y clínicos han confirmado la gran asociación que existe entre la infección crónica por VHB y la ocurrencia de tumores hepáticos primarios (15,16). Ello se ha concluido por lo siguiente: comparando las áreas de prevalencia de pacientes con VHB y

CHC; los pacientes con CHC demostrado tienen una alta incidencia de hepatitis por VB; el riesgo de desarrollar CHC es 100 veces mayor en hombres quienes son antígeno de superficie del VHB (HBsAg) positivo que en hombres quienes son HBsAg negativo; en los tejidos hepáticos con CHC, se comprueba mediante tinciones especiales la presencia de HBsAg; la corroboración del DNA viral dentro del DNA del hepatocito infectado, es sin duda la prueba de mayor validez (17).

Otro virus que ha cobrado gran interés es el virus de la hepatitis C (VHC), con su descubrimiento por Ayoola, Odelola y Johnson (18) y Resnick, Stone y Antonioli (19) quienes reportaron CHC en un paciente con hepatitis NoA NoB adquirida en la comunidad y CHC después de hepatitis NoA NoB postransfusional, respectivamente. El papel carcinogénico del VHC parece ser más importante que el del VHB. El mecanismo por el cual el VHC puede contribuir en la patogénesis del CHC resulta desconocido.

La prevalencia de anticuerpos en contra del VHC (Anti-VHC) en pacientes con CHC es de 60 a 70% (20). Los rangos de positividad para el Anti-VHC en los pacientes con CHC son: en Japon 73%, en E.U.A. (Miami) 53%, en Italia (norte) 67% en España (Barcelona) 75%, en Francia (Paris) 58%, en México se desconoce, pero se estima que está arriba del 50%. El intervalo entre la transfusión sanguínea, el reconocimiento clínico de la hepatitis crónica, cirrosis hepática y CHC es aproximadamente 10, 20 y 30 años respectivamente. Otras formas de lesión incluyen superposición de hepatitis, sobrecarga de hierro entre otras (21,22).

Cuando los pacientes se presentan con CHC en estadios sintomáticos, la enfermedad es rápidamente fatal, con un tiempo medio de sobrevida de menos de cuatro meses. En Septiembre de 1989, se llevo a cabo una conferencia en Anchorage, Alaska sobre el uso de pruebas de escrutinio, para la detección temprana de CHC en los grupos de alto riesgo demostrando que la alfa-fetoproteína (AFP) y la ultrasonografía (USG) hepática son los marcadores más sensibles para

la detección temprana del CHC, realizándose cada 6 meses (23). Los niveles normales de AFP son de 0 a 20 ng/ml, los niveles se han reportado elevados en 55 a 95% de los pacientes con CHC (24,25), notando un valor arriba de 400 ng/ml sugestivo de neoplasia, aunque también resultados falsos negativos se presentan en el 10 a 15% de los CHC, que no producen niveles elevados de AFP, aún cuando están en estadios avanzados de la enfermedad. También es factible encontrar resultados falsos positivos en situaciones de hepatitis crónicas, tumores de células germinales y en el embarazo (26).

Para el diagnóstico del CHC, la aspiración con aguja fina con o sin imagen es un medio efectivo, ya que compara directamente la morfología histológica, así como los patrones citológicos. Es un medio seguro, aunque se ha visto que puede ocurrir hemoperitoneo, pero ello es por ruptura espontánea del tumor y no como complicación del procedimiento (27).

El USG ampliado es realizado con CO₂ inyectado directamente dentro de la arteria hepática, revelando los tumores que no son detectados con el USG convencional; el procedimiento tarda aproximadamente de 15 a 60 minutos, pero se requiere de técnicas angiográficas y es complicado como uso de trabajo de rutina, aunque podría aprovecharse para realizar inyección percutánea de etanol (IPE) (28).

Otro método que se ha utilizado para la detección de CHC "temprano" término referido para designar un nódulo que no es mayor que un pseudonódulo que exhibe relativa anormalidad estructural leve, que puede consistir en células de carcinoma bien diferenciado, que ocurre en ausencia de metástasis intrahepáticas y que no se acompaña de trombosis portal tumoral; es la laparoscopia que incluso la han reportado superior al USG, pero que no es un método que se utilice de rutina para la detección de CHC (29)

Desafortunadamente sólo pocos de los pacientes tienen tumores resecables al momento

de su presentación y por lo tanto son pocos a los que se les puede ofrecer algún tratamiento.

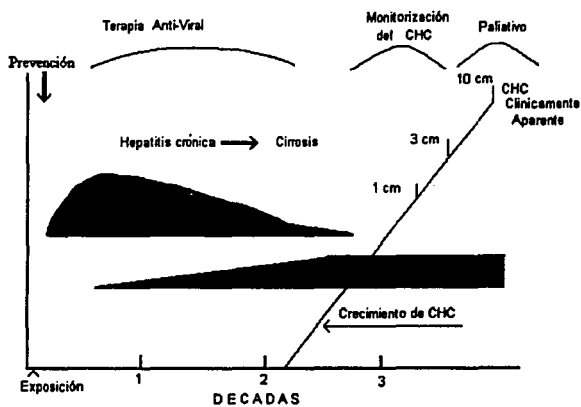
El uso de la embolización y quimioterapia arterial hepática transcáter percutáneo (THACE) en el tratamiento de CHC ha venido a incrementar su popularidad en los últimos años, la ventaja es su habilidad para convertir un cáncer hepático no resecable en uno resecable, pero es controversial cuando los CHC resecables también podrían recibir THACE preoperatorio, ya que este procedimiento no está libre de complicaciones (30).

Este procedimiento se ha comparado con la hepatectomía y esta ha sido considerada más efectiva que aquella (31); respecto a ello un grupo italiano manifestó acerca de la utilidad de la resección hepática en pacientes con pobre función hepática o un gran tumor y argumentan que otros tipos de tratamiento, tales como la inyección de alcohol o en casos bien seleccionados el trasplante hepático podría ser más apropiado, para pacientes con CHC no tratables con resección quirúrgica (32).

Los porcentajes de sobrevida global con el trasplante hepático ortotópico (THO) para CHC es solamente 18% a 5 años; el alto porcentaje de recurrencia para ser debido a la selección del paciente menos ideal, la presencia en la circulación de células de CHC y micrometástasis en el momento del THO y los efectos de los agentes inmunosupresores en la promoción del crecimiento tumoral (33).

Stone y cols. en el Centro Médico de la Universidad de Baylor reportaron un estudio piloto usando quimioterapia pre, intra y postoperatoria con doxorubicina para prevenir la recurrencia del tumor después del THO (34). Otros han agregado ciclosporina porque podría bloquear la actividad del gen de resistencia de multidroga y por lo tanto aumentaría la efectividad de la doxorubicina. Otras nuevas inmunoterapias se han evaluado, como la interleukina-2 sola o combinada con linfocitos activados por células asesinas, pero no ha habido respuesta al

tratamiento (35,36). La radioterapia ha sido limitada por la hepatitis por radiación, relacionada con la dosis (37).



HISTORIA NATURAL Y CRECIMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

PROBLEMA

Cuál es la frecuencia con que se presenta el carcinoma hepatocelular en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza?

Este estudio tiene por objetivo reportar los casos de carcinoma hepatocelular a través de datos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos, de gabinete e histopatológicos que ingresen a nuestro servicio en el periodo comprendido del 1o. de Marzo de 1993 al 1o. de Marzo de 1995.

OBJETIVO GENERAL.

Reportar los casos de carcinoma hepatocelular a través de datos epidemiológicos, cuadro clínico, bioquímico, diagnóstico por gabinete e histopatológico ingresados al servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. (HECMR), durante el periodo comprendido del 1o. de Marzo de 1993 al 1o. de Marzo de 1995

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional y de evaluación abierta en el área de conocimiento clínico y epidemiológico.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluirán en este estudio todos los casos de carcinoma hepatocelular confirmados por histopatología ingresados al servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, durante un período comprendido del 1o. de Marzo de 1993 al 1o. de Marzo de 1995.

METODOLOGIA

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes ingresados al servicio de Gastroenterología que llenen los criterios de inclusión durante el periodo comprendido del 1o. de Marzo de 1993 al 1o. de Marzo de 1995, se obtendrá los datos de acuerdo a la hoja de captura de información basándose en criterios epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y gabinete.

VARIABLE DEPENDIENTE

Frecuencia del carcinoma hepatocelular en el Servicio de Gastroenterología del HECMR.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad

Sexo

Antecedente de alcoholismo

Tiempo del alcoholismo

Antecedente de transfusión sanguínea

Tiempo de la transfusión

Antecedente de cirrosis hepática

Etiología de la cirrosis hepática

Dolor abdominal

Pérdida de peso

Masa palpable

Hepatomegalia

Ascitis

Hemorragia digestiva alta

Encefalopatía hepática

Grado de insuficiencia hepática

Otra sintomatología acompañante

Bilirrubinas totales (BT)

VARIABLES INDEPENDIENTES

Bilirrubina indirecta (BI)

Bilirrubina directa (BD)

Alaninoaminotransferasa (ALT)

Aspartatoaminotransferasa (AST)

Alfa-fetoproteína (AFP)

Fosfatasa alcalina (FA)

Deshidrogenasa láctica (DHL)

Colesterol (COL)

Proteínas totales (PT)

Albúmina (ALB)

Resultado de panel viral para virus B y C

Resultado de USG y TAC

Resultado de biopsia hepática

Forma de obtención de la biopsia hepática

Metástasis

Tratamiento quirúrgico o algún otro

Tiempo de evolución

Tiempo de sobrevida

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con carcinoma hepatocelular diagnosticado por histopatología
- Que se cuente con expediente clínico para revisión y recolección de datos
- Solo los registrados en el servicio de Gastroenterología

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Pacientes con otra neoplasia hepática que no sea carcinoma hepatocelular
- Pacientes con carcinoma hepatocelular de otro servicio

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Cuando el diagnóstico de carcinoma hepatocelular no se confirme con histopatología, aunque tenga cuadro clínico, bioquímico y de gabinete compatible con carcinoma hepatocelular.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis e interpretación de los datos se basará en porcentajes y se presentarán los resultados en tablas, gráficas de pastel, de barras y apiladas.

RECURSOS HUMANOS

Dra. Antelma Ma. del Socorro Castañeda Lazcano

Residente del Tercer año de Gastroenterología del HECMR

Dra. María Teresa Rizo Robles

Médico adscrito al servicio de Gastroenterología del HECMR

Dr. Francisco López Fuerte

Jefe de servicio de Gastroenterología del HECMR

Dr. Alfonso Perches Vega

Médico internista, Gastroenterólogo y Fisiólogo

Jefe de la División Médico-Quirúrgica I del HECMR

Dr. Jorge González Angulo

Jefe del servicio de Anatomía Patológica del HECMR

Dr. Guillermo Gómez Campos

Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica del HECMR

RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos del archivo del HECMR
- Archivo de resultados y laminillas de biopsias, transoperatorios y autopsias del servicio de Anatomía Patológica del HECMR

AMBIENTE GEOGRAFICO

- Departamento de Gastroenterología del HECMR
- Departamento de Anatomía Patológica del HECMR

HOJA DE CAPTURA DE INFORMACION

DATOS GENERALES:

Nombre: _____ . Sexo: _____ .

Afilación: _____ . Edad: _____ .

Fecha de ingreso: _____ . Fecha de egreso: _____ .

Tiempo de evolución: _____ . Tiempo del Diagnóstico: _____ .

ANTECEDENTES:

Alcoholismo: _____ . Transfusionales: _____ .

Ant. de cirrosis hepática: _____ . Etiología de la CH: _____ .

Otros antecedentes de importancia: _____ .

CUADRO CLINICO:

Dolor abdominal: _____ . Pérdida de peso: _____ .

Masa palpable: _____ . Hepatomegalia: _____ . Ascitis: _____ .

Hemorragia digestiva alta: _____ . Encefalopatía Hepática: _____ .

Grado de insuficiencia hepática (Child-Pugh): _____ .

Otra sintomatología acompañante: _____ .

LABORATORIO:

HB: _____ . HTO: _____ . PLAQ: _____ . PT: _____ . Alb: _____ .

BT: _____ . BD: _____ . BI: _____ . COL: _____ . DHL: _____ .

ALT: _____ . AST: _____ . AFP: _____ . FA: _____ .

Panel viral para virus B y C: _____ .

GABINETE:

Ultrasonografía abdominal (USG): _____ .

Tomografía computada (TAC): _____ .

Lóbulos hepáticos afectados: _____ .

Biopsias hepáticas resultados: _____ .

Obtención de la biopsia: _____ .

Metástasis: _____ .

Tratamiento Qx. u algún otro: _____ .

Sobrevida: _____ .

RESULTADOS

De un total de 19 pacientes, se excluyeron 2 por tratarse de adenocarcinoma papilar metastásico., 5 por no contar con la confirmación histopatológica de CHC y 3 que por biopsia concluían se trataba de CHC pero pertenecían a otros servicios del Centro Médico La Raza (Endocrinología, Cirugía General del HECMR y Medicina Interna del HGCMR).

RESULTADOS EPIDEMIOLOGICOS (Tabla 1):

Fueron 4 mujeres (44%) y 5 hombres (56%) (Fig.1); el rango de edad varió de 24 a 70 años con un promedio de 55.4 años (Fig.2).

Del total de pacientes 4 tenían el antecedente de alcoholismo (44%) y 5 no (56%), con un tiempo promedio de consumo de 21 años (Fig.3).

5 pacientes habían recibido una transfusión sanguínea con un tiempo promedio de 30.2 años con un rango de 21 a 40 años (Fig.4)

7 de los pacientes tenían cirrosis hepática (78%) con tiempo de diagnóstico con rangos de 6 meses a 8 años (Fig.5), de los cuales a 2 se les detectó al mismo tiempo que el CHC. La etiología de la cirrosis hepática fue por alcoholismo en 3 (43%) y de origen viral en 4 pacientes (57%) (Fig.6), en 2 pacientes coexistía el antecedente de alcoholismo con transfusión. El Anti-VHC estuvo presente en el total de pacientes, además en uno se acompañaba del AgsVHB y en otro del Anti-HBc total. (Fig.7).

4 pacientes (57%) se encontraban en clasificación Child-Pugh C y 3 (43%) en B al momento de la presentación de los síntomas del tumor.

Los pacientes sin cirrosis hepática tenían marcadores virales negativos y sólo como factores de riesgo el uso de anticonceptivos orales durante un año en una paciente y el otro el antecedente quirúrgico de colecistectomía.

RESULTADOS CLINICOS (Tabla 2):

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la pérdida de peso, el ataque al estado general y la ictericia. La pérdida de peso fluctuó de 7 a 15 kgs con un promedio de 11.3 kgs. El estado general se caracterizó por astenia y adinamia, pocos pacientes refirieron anorexia.

La ictericia se acompañó de coluria y acolia.

Todos los pacientes presentaron hepatomegalia y en la mayoría una tumoración abdominal se hizo evidente con dolor a la palpación profunda. Otra sintomatología importante fue la náusea y el vómito. Todos los pacientes con cirrosis hepática cursaron con descompensación caracterizado por ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia digestiva alta por hipertensión portal.

La sintomatología menos frecuente observada entre nuestros pacientes fue sensación de plenitud gástrica, diarrea y fiebre.

El tiempo de evolución de la sintomatología varió de 1 a 6 meses con un promedio de 2.7 meses .

RESULTADOS DE LABORATORIO (Fig.8):

Las alteraciones bioquímicas más frecuentes en nuestros pacientes fueron la anemia y la hiperbilirrubinemia que alcanzó valores máximos de BT hasta de 37 mgs y mínimos de 3.9 mgs., con unas BD máximas de 24 mgs. y mínima de 3.5 mgs.

Las aminotransferasas fueron otro parámetro aumentado importantemente, la ALT en un rango de 88 UI hasta 675 UI con promedio de 203.17 UI y la AST en rangos de 69 a 500 UI con un promedio de 260.87 UI.

La FA estuvo aumentada en el 100% de los casos, pero sólo alcanzó valores altos en el 56% de los pacientes con valor máximo de 933 UI y mínimos de 435 UI con promedio de 646 UI.. en el resto de los pacientes no aumentó ni siquiera al doble del valor normal.

La hipocolesterolemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia y plaquetopenia se observaron sobre todo en los pacientes con hepatopatía crónica.

La DHL aumentó en el 67% con rangos de 175 UI a 545 UI con un promedio de 295 UI.

La AFP aumentó en el 56% de los casos con valor sugestivo de neoplasia en promedio de 681.81 UI.

RESULTADOS DE GABINETE:

Los resultados de USG y TAG fueron evidentes de neoplasia en el 78% de los casos y en 22% sólo se evidenciaron datos de enfermedad hepática crónica. La TAC no mostró mayor utilidad respecto a las lesiones encontradas por USG (Fotos 1 y 2).

Cuatro pacientes tenían afectado el lóbulo derecho (57%) y 3 el lóbulo izquierdo (43%), además en 3 pacientes (43%) estaban afectados ambos lóbulos (bilateral o múltiple). Otros lóbulos involucrados fueron el lóbulo caudado y cuadrado (Tabla 3).

RESULTADOS DE HISTOPATOLOGIA:

Las biopsias hepáticas se obtuvieron por punción percutánea en 6 casos, 4 post-mortem y 2 guiadas por USG. 2 por autopsia y 1 en el transoperatorio. El tipo histológico más frecuente fue el trabecular (Foto 3). Los sitios principales de metástasis fueron a pulmón y diafragma. otros sitios incluyeron glándulas suprarrenales, vena porta, pared vesicular y peritoneo (Foto 4).

RESULTADOS PRONOSTICOS:

El tiempo de sobrevida varió de un mes a un año seis meses con un promedio de 4.3 meses de sobrevida.

Ocho pacientes fallecieron sólo uno está vivo, al que se le realizó hepatectomía (trisegmentectomía derecha), no tenía cirrosis hepática, ni marcadores virales positivos, y su tumor era único, en el lóbulo derecho, bien diferenciado, encapsulado y sin metástasis.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

SEXO

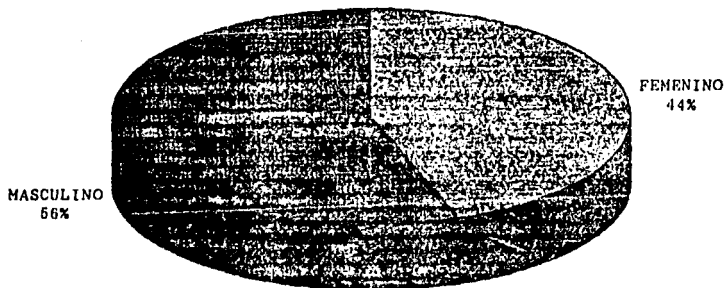


FIGURA 1

CARCINOMA HEPATOCELULAR

EDAD

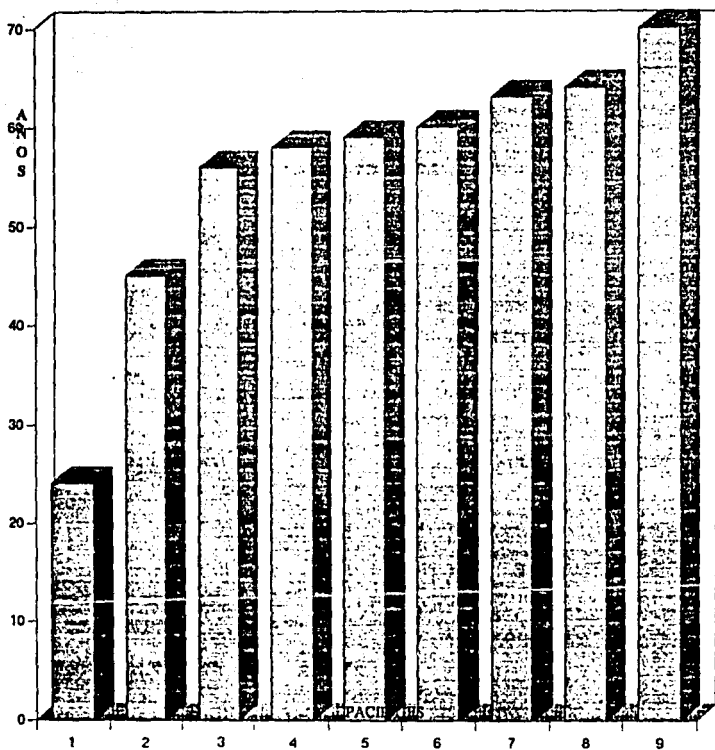


FIGURA 2

CARCINOMA HEPATOCELULAR

ALCOHOLISMO

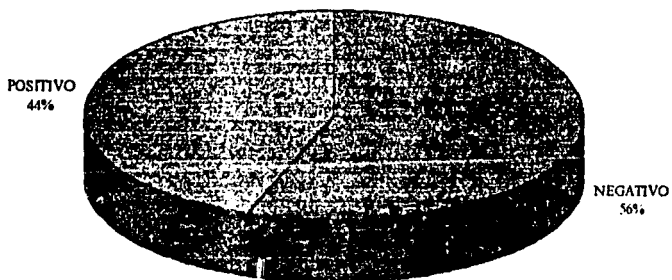


FIGURA 3

CARCINOMA HEPATOCELULAR

TRANSFUSION

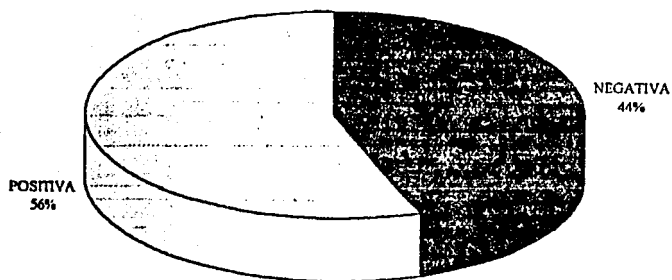
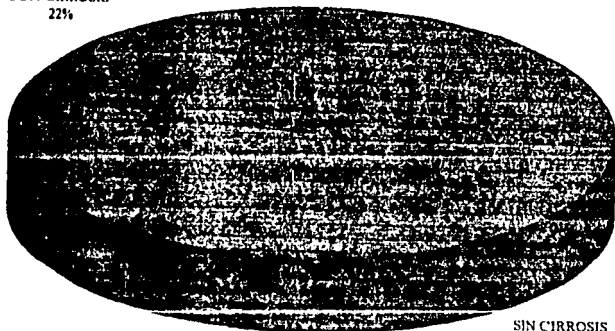


FIGURA 4

CARCINOMA HEPATOCELULAR

CIRROSIS HEPATICA

CON CIRROSIS
22%

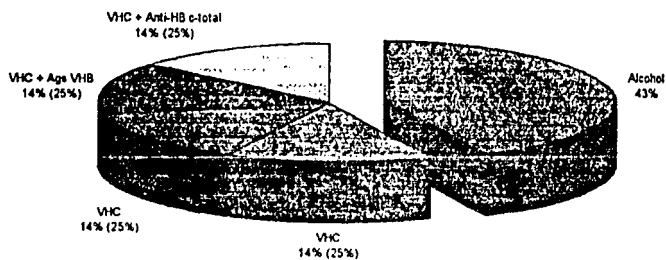


SIN CIRROSIS
78%

FIGURA 5

CARCINOMA HEPATOCELULAR

ETIOLOGIA DE LA CIRROSIS HEPATICA



FIGURAS 6 y 7

CARCINOMA HEPATOCELULAR

EPIDEMIOLOGIA										
No. Pac.	SEXO	Edad (años)	Tiempo de Evolución *	Alcoholismo	Tiempo del OH **	Transfusión	Tiempo de Transfusión	Ant. de Cirrosis	Etiología de la cirrosis	Child Pugh
1	F	64	2	NO	---	SI	26a	NO Autopsia CH micro y macro	Viral	C
2	F	24	2	NO	---	NO	---	NO	---	NO IH ***
3	M	59	3	NO	---	NO donó sangre	---	NO	---	NO IH ***
4	M	45	3	OCCASIONAL	Se ignora	NO	---	NO. Autopsia OH micro y macro	Alcohol	C
5	F	63	1	NO	---	SI	40a	SI Hace 2 años	Viral	C
6	M	58	4	SI	+20a	SI	34a	SI Hace 5 años	Viral	B
7	F	56	1	NO	---	SI	21a	SI Hace 8 años	Viral	C
8	M	60	3	SI	+25a	SI	30a	SI Hace 6 meses	Alcohol	B
9	M	70	6	SI	+18a	NO	---	SI Hace 6 meses	Alcohol	B

* meses

** Años

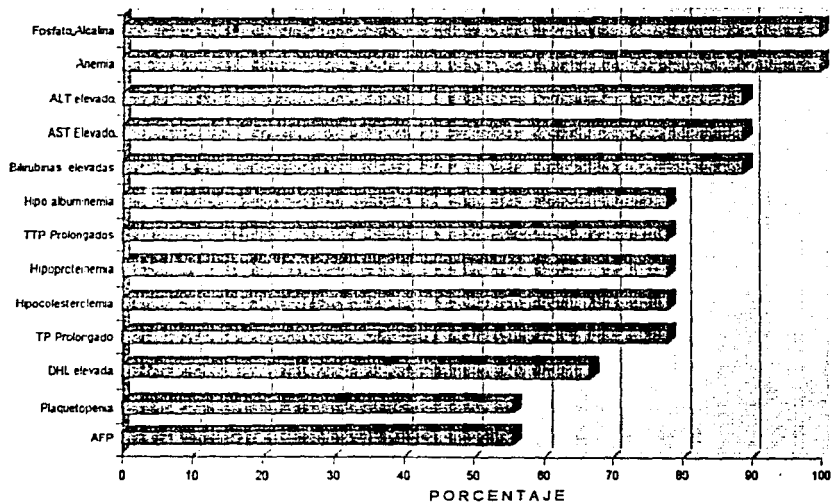
*** Insuficiencia hepática

CARCINOMA HEPATOCELULAR

CARACTERISTICAS CLINICAS												
No Pac.	Ataque Edo graI	Pérdida de Peso	Ictericia	Masa Palpable	Hepatomegalia	Dolor Abdominal	Ascitis	HTDA *	E.H. **	Náusea y Vómito	Otras	
1	SI	SI 14 Kgs	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI G IV	NO	--	
2	SI	SI 15 Kgs	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	Plenitud gástrica	
3	SI	SI 8 Kgs	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	Diarrea y Plenitud	
4	SI	SI 10 Kgs	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI G IV	SI	Fiebre	
5	SI	SI 13 Kgs	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI G III	NO	--	
6	SI	SI 15 Kgs	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI G III IV	SI	--	
7	SI	SI 10 Kgs	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI G II III	SI	--	
8	SI	SI 10 kgs.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI G I II	NO	--	
9	SI	SI 7 Kgs	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI G I	NO	Diarrea	

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Alteraciones en el laboratorio

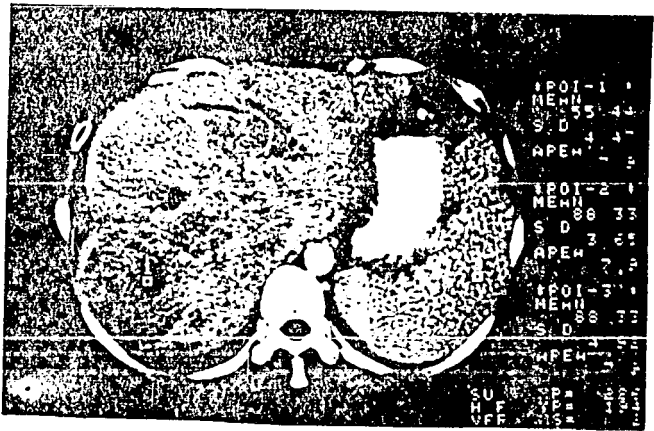
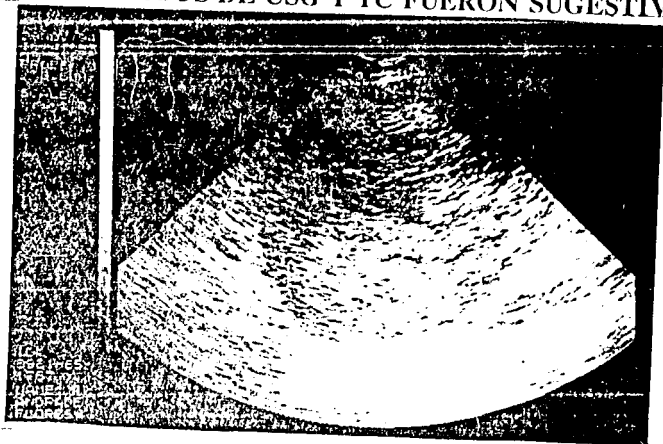


CARCINOMA HEPATOCELULAR

LOCALIZACION DE LOS TUMORES EN PACIENTES CON CHC

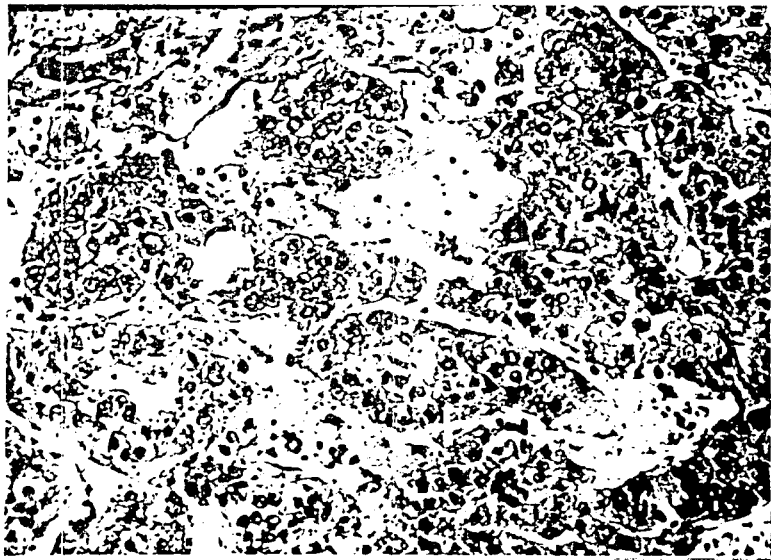
Localización	n	n	%
DEFECTO UNICO		4	57%
Lóbulo derecho	4		
Lóbulo izquierdo	3		
Lóbulo caudado	2		
Lóbulo cuadrado	1		
DEFECTOS MULTIPLES, BILATERALES		3	43%
		7	100%

LOS HALLAZGOS DE USG Y TC FUERON SUGESTIVOS



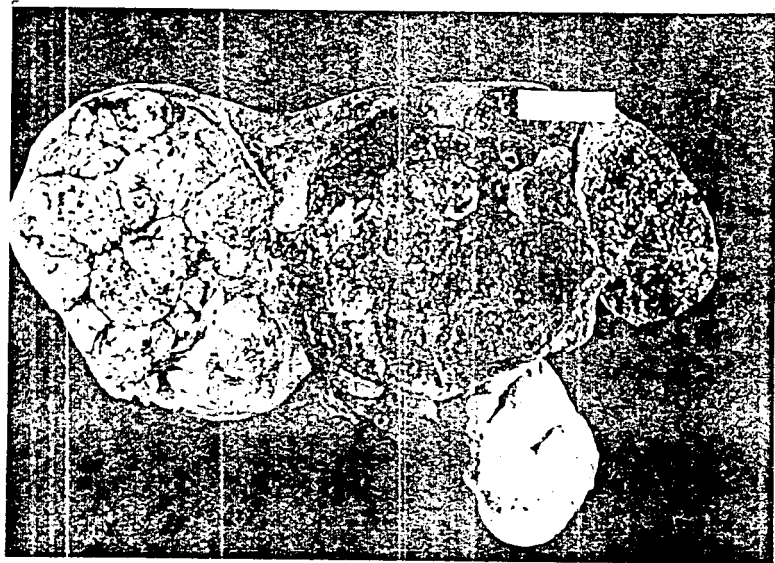
IPOT-1	1
MEMH	55 44
S D	4 4
APEH	1 3
IPOT-2	1
MEMH	86 33
S D	3 65
APEH	2 3
IPOT-3	1
MEMH	88 33
S D	3 33
APEH	1 3
SU	3
VF	3

EL TIPO HISTOLOGICO MAS FRECUENTE FUE EL TRABECULAR.



FALLA DE ORIGEN

NECROPSIA.



FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

El carcinoma primario de células hepáticas es un tumor epitelial maligno que surge de las células hepáticas parenquimatosas; de ahí que las células muestran características histológicas parecidas a las de los hepatocitos (38). Toda la literatura informa que es más frecuente en el sexo masculino, sin embargo en nuestro estudio la relación masculino:femino fue de 1.2:1 similar a lo publicado (39), donde se encontró una relación de 1.33:1 sin ser el sexo un factor de riesgo para CHC, esta similitud es debido probablemente a que el daño hepático crónico ha aumentado en las mujeres debido a la ingesta de alcohol o a la presencia del VHC. Lo que si se ha observado como factor de riesgo para desarrollar CHC es la edad, ya que pacientes de 60 años tiene un porcentaje significativamente mayor que los pacientes de 40 años (39).

La gran mayoría de los pacientes con CHC tiene cirrosis hepática subyacente (40) y esto quedó demostrado con nuestro estudio donde aproximadamente 78% de los pacientes la tenían, además se menciona que hay diferentes fondos patogénicos entre hígados cirróticos y no cirróticos, en pacientes jóvenes sin cirrosis, el periodo premaligno después del inicio es más corto indicando la ausencia de enfermedad hepática crónica previa (41).

El 56% de los pacientes tenían cirrosis hepática asociada a VHC y todos los pacientes tenían el antecedente de transfusión (42) con un periodo de tiempo entre la transfusión y el diagnóstico de CHC en promedio de 30.2 años como lo reporta la literatura, la gran asociación entre la infección por VHC, cirrosis hepática y CHC (43,44).

Dos de nuestros pacientes (50%) habían tenido VHB, uno mostraba AgsVHB y otro Anti-HBc total (45). Además se encontraron asociados VHB, VHC, alcohol y cirrosis que incrementan el riesgo de CHC. También se han reportado casos de CHC sin cirrosis hepática y sin infección viral como 2 de nuestros pacientes, lo que se llama casos esporádicos, pero es indudable que otros

agentes sean responsables requiriéndose de más estudios respecto al hábito del tabaco y el alcohol (39).

La sintomatología del CHC la podemos dividir como la propia del tumor o la causada por la misma descompensación de su enfermedad hepática crónica. La mayoría de los pacientes refieren en el momento del diagnóstico malestar general, pérdida de peso e ictericia, dolor en el hipocondrio derecho y a menudo una masa palpable o hepatomegalia que estuvo presente en nuestros pacientes.

Los recuentos sanguíneos y la hemoglobina no están modificados en la fase inicial de la enfermedad, puede haber un leve pancitopenia debido a la esplenomegalia (hiperesplenismo) secundaria a la cirrosis. Todos nuestros pacientes cursaban con anemia debido probablemente a lo avanzado de su enfermedad y a que todos los cirróticos cursaron con eventos previos y recientes de hemorragia digestiva alta por hipertensión portal.

Las alteraciones bioquímicas dependen del estadio del tumor y la enfermedad hepática subyacente. La gran mayoría tienen un patrón de colestasis; en el carcinoma avanzado habrá una elevación de bilirrubinas, AST, ALT, DHL y FA como lo registrado en nuestros pacientes. En pacientes con cirrosis avanzada están disminuidas las proteínas totales, hay hipoalbuminemia, habiendo necesidad de mencionar que en los pacientes con Child-Pugh B y C se ha demostrado que la enfermedad hepática subyacente es un factor de mal pronóstico en pacientes con CHC (46).

Uno de los datos bioquímicos importantes en el CHC es la diferencia entre los niveles de AST y ALT, siendo el primero invariablemente más alto y haciéndose mayor la diferencia a medida que la enfermedad progresa. La concentración de AST en el tejido canceroso es más baja que el parénquima no canceroso, y parece que aquél libera AST en la circulación a un ritmo más acelerado.

La AFP es una alfa-1-globulina producida en saco vitelino, hígado e intestinos fecales, está presente sólo durante la vida fetal y en el periodo postnatal inmediato. Esta proteína es el marcador más importante en el diagnóstico de CHC, lo que observamos en esta serie es que en el 56% solo se elevó la AFP tal vez debido a que hay tumores no productores de niveles elevados de AFP, o al estadio avanzado de la enfermedad o a la sensibilidad del método bioquímico para su medición.

Existe el consenso de que a los individuos con alto riesgo de desarrollar CHC se les debe realizar periódicamente AFP y USG, con el fin de detectar tumores pequeños que sean susceptibles de ser tratados quirúrgicamente, sin embargo lo que observamos es que realmente no hacemos detección temprana, ya que un programa de esta naturaleza sería muy difícil de establecer en nuestro hospital por los costos elevados, además que la mayoría de los pacientes acuden cuando el tamaño del tumor y la gravedad de la enfermedad son muy importantes.

Coincidimos también con la literatura publicada anteriormente que el lóbulo hepático derecho es el más afectado, que el tipo histológico trabecular es el más frecuente y que los principales sitios de metástasis es el pulmón y el diafragma.

En la actualidad hay múltiples formas de tratamiento, pero la resección hepática ha sido el tratamiento de elección y el único que cura, lo comprueba nuestro paciente, quien además tiene a su favor que no es portador de cirrosis hepática, no tiene ningún marcador viral positivo, tenía un tumor único, encapsulado, bien diferenciado y sin metástasis. En este tipo de pacientes se han reportado sobrevidas globales a largo plazo después de la resección del 84.6% a 4 años y si el tumor se hace invasivo, la sobrevida a 4 años disminuye hasta el 41% (47). Sin embargo, la recidiva postoperatoria es muy frecuente debido a que no se seleccionan adecuadamente a los pacientes.

La sobrevida en nuestros pacientes no varió en relación a lo ya publicado, reportada de 3 a 4 meses después del diagnóstico y la nuestra fue de 4.3 meses en promedio, corroborando la evolución fatal y el pobre pronóstico de este tumor.

CONCLUSIONES

- El CHC no es un padecimiento de frecuente internamiento en nuestro medio.
- No podemos concluir, al menos con nuestro estudio, que el CHC sea más frecuente en el sexo masculino.
- La edad de presentación concuerda con lo reportado para las áreas donde no es muy alta la prevalencia de hepatitis por virus B, apareciendo entre la sexta y séptima décadas de la vida.
- Una vez más queda confirmada la gran asociación que existe entre el CHC y la cirrosis hepática.
- La etiología viral va en aumento, principalmente la ocasionada por el VHC, llegando ha ser incluso, más importante que la infección crónica por VHB, como factores de riesgo para el desarrollo de CHC, pero la cirrosis hepática por alcohol no deja de tener gran importancia en nuestro país.
- El CHC se manifiesta clínicamente por un síndrome caracterizado por: ataque al estado general, hepatomegalia tumoral y colestasis.
- El diagnóstico de CHC se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad en nuestro hospital, dificultando con ello la oportunidad de una detección temprana y por ende el ofrecimiento de un tratamiento oportuno para mejorar con ello el pronóstico y la sobrevida de nuestros pacientes.
- Es necesario e imperativo el seguimiento estrecho de los pacientes de alto riesgo a través de la realización de USG y medición de los niveles de AFP, ya que incrementan la detección de tumores operables y la resección quirúrgica prolonga la sobrevida.
- La resección hepática es el único tratamiento que cura, pero la recidiva es muy frecuente y muchas veces no es aplicable, ya sea por la severidad de la cirrosis hepática, por la localización del tumor dentro del hígado o por la extensión del hígado involucrado.

● Cuatro líneas de esfuerzo son necesarias para reducir la hepatocarcinogénesis: vigilancia estrecha de los productos sanguíneos y sus derivados al momento de la transfusión; reducir la infección vírica con la vacunación (contra VHB), y el desarrollo de una vacuna contra el VHC; curar las enfermedades hepáticas crónicas y prevenir la transformación maligna de los hígados cirróticos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wands J., Blum H., PRIMARY HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
N Engl J Med 1991;325(10):729-731.
- 2.-García D.,Guzmán F.,Muñoz L.,CANCER HEPATICO PRIMARIO.
CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS, CLINICAS Y BIOQUIMICAS.
Rev Gastroenterol Mex 1994;59(1):17-22.
- 3.-Herrera M.,Perez T.,Uribe M.,CANCER PRIMARIO DE HIGADO.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION.
Rev Invest Clin 1984;36:103-107.
- 4.-López E.,Ridaura R.,Albores J.,PRIMARY CARCINOMA OF THE LIVER
IN MEXICAN ADULTS. Cancer 1986;22:678-685.
- 5.-Ramos E.,González A.,Castillo G.,CARCINOMA PRIMARIO DE HIGADO.
ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO. Rev Invest Clin 1982;34:133-143.
- 6.-Zakim D.,Boyer T., HEPATOLOGY A TEXTBOOK OF LIVER DISEASE
2a. Edición 1990;2:1206-1222.
- 7.-Sherlock Sh. ENFERMEDADES DEL HIGADO Y VIAS BILIARES.
8A. Edición 1989;1:452-466.
- 8.-Lin L.,Yang F.,Ye Z.,et al. CASE-CONTROL STUDY OF CIGARETTE
SMOKING AND PRIMARY HEPATOMA IN A AFLATOXIN ENDEMIC REGION OF
CHINA.PROTECTIVE EFFECT. Pharmacogenetics 1991;1:79-85.
- 9.-Ozturk M. P53 MUTACION IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER
AFLATOXIN EXPOSURE. Lancet 1991;338:1356-1359.

- 10.-Kolars J., AFLATOXIN AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A USEFUL PARADIGM FOR ENVIRONMENTALLY INDUCED CARCINOGENESIS.
Hepatology 1992;16(3):848-851.
- 11.-Naccarato R.,Farinetti F., HEPATOCELLULAR CARCINOMA, ALCOHOL AND CIRRHOSIS. FACTS AND HYPOTHESES.
Dig Dis Sci 1991;36(8):1137
- 12.-Colombo M., De Francis R., Del Ninno E.,et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN ITALIAN PATIENTS WITH CIRRHOSIS.
N Engl J Med 1991;325(10):675-680.
- 13.-Lisker M., HEPATITIS B Y CARCINOMA HEPATOCELLULAR.
Memorias del Congreso Nacional de Gastroenterología. Oaxaca, México, 1993.
- 14.-Shafritz D., Shouval D.,Shermanh et al.INTEGRATION OF HEPATITIS B VIRUSDNA INTO THE GENEOME OF LIVER CELLS IN CHRONIC LIVER DISEASE AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
N Engl J Med 1981;305(18):1067-1073.
- 15.-Palmer B.,Luyu H.,Chia-Chin L.,et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HEPATITIS B VIRUS. Lancet 1981;21:1129.
- 16.-Akagi G.,Furuya K.,Kanamura A. et al. LIVER CELLS DISPLASIA AND HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN IN LIVER CIRRHOSIS AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA.Cancer 1984;54(2):315-318.

- 17.-Panduro A., Morales L. Santos A., et al. CARCINOMA HEPATOCELULAR Y VIRUS DE LA HEPATITIS B.
Rev Gastroenterol Mex. 1993;48(1):122-126.
- 18.-Ayoola E., Odelola H., Johnson A., PRIMARY LIVER CANCER (PLC) AFTER NON-A NON-B HEPATITIS (NANBH). *Hepatology* 1982;2:154.
- 19.-Resnick R., Stone K., Antonioli D., PRIMARY HEPATOCELLULAR CARCINOMA FOLLOWING NON-A NON-B POSTTRANSFUSION HEPATITIS.
Dig Dis Sci 1983;28:908-911.
- 20.-Ruiz J., Sangro B., Cuende J., et al. HEPATITIS B AND VIRAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
Hepatology 1992;16(3):637-641.
- 21.-Okuda Kunio. HEPATOCELLULAR CARCINOMA. RECENT PROGRESS
Hepatology 1992;15(5):948-963.
- 22.-Muñoz L. VIRUS C Y HEPATOCARCINOMA. *Memorias del Congreso Nacional de Gastroenterología. Oaxaca, México 93*
- 23.-Londo W., Mc Mahon B., SUMMARY OF A WORKSHOP ON SCREENING FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *MMWR* 1990;39(36):619-621.
- 24.-Maringhini A., Cottone M., Sciarrino E., ULTRASOUND AND ALFA-FETOPROTEINA IN DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR IN CIRRHOSIS.
Dig Dis Sci 1988;33:47-51
- 25.-Sato Y., Nakata K., Kato Y., et al EARLY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA BASED ON ALTERED PROFILES OF ALPHA-FETO-PROTEIN. *N Eng J Med* 1993;328(25):1802-1806.

- 26.-Lora S. Regan. SCREENING FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN HIGH RISK INDIVIDUALS. Arch Inter Med 1989;149:1741
- 27.-Ignatius T.Siu-Kwong Ch.,Kai-Hung F., et al. FINE-NEEDLE ASPIRATION IN HEPATOCELLULAR. COMBINED CYTOLOGIC AND HISTOLOGIC APPROACH.Cancer 1991;67(3):673-680
- 28.-Yasuhisa I.,Shigeru S.,Shinichi Sh.,et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA NOT DETECTED WITH PLAIN US: TREATMENT WITH PERCUTANEOUS ETHANOL INJECTION UNDER GUIDANCE WITH ENHANCED US. Radiology 1992;185(2):497-500.
- 29.-Kameda Y., Shinji. EARLY DETECTION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA BY LAPAROSCOPY: YELLOW NODULES AS DIAGNOSTIC INDICATOR. Gastrointestinal Endoscopy 1992;38(5):554.
- 30.-Ye-Qin Y., Dong-Bo-Xu., Xin-Da-Zhou. et al. EXPERIENCE WITH LIVER RESECTION AFTER HEPATIC ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA.Cancer 1993;71(1):62-65.
- 31.-Kazuhiro K.,Hironori S., Shigeru S., et al.THE EFFECT OF PERCUTANEOUS ETHANOL INJECTION THERAPY ON SMALL SOLITARY HEPATOCELLULAR CARCINOMA IS COMPARABLE TO THAT OF HEPATECTOMY. AJG 1994;89(2):194.
- 32.-Franco D.,Capussotti L.,Smadja C., et al. RESECTION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMAS.Gastroenterology 1990;98(3):733-738.

- 33.-Gores G.,Steers J. PROGRESS IN ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA.
Gastroenterology 1990;104(1):317-320.
- 34.-Stone M., Klintmalm G., Potter D., et al. NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR.
Gastroenterology 1992;103:196-202.
- 35.-Rosenberg S.,Lotze M.,Muul L., et al. OBSERVATIONS ON THE SYSTEMIC ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS LYMPHOKINE-ACTIVED KILLER CELLS AND RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 TO PATIENTS WITH METASTATIC CANCER. N Engl J Med 1985;313:1485-1492.
- 36.-Lotze M.,Chang A.,Seipp C.,et al. HIGH-DOSE RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISEMINATED CANCER: RESPONSES, TREATMENT-RELATED MORBIDITY AND HISTOLOGIC FINDINGS. JAMA 1986;256:3117-3127.
- 37.-Di Bisceglie A.,Rustgi V.,Hoofnagle J., HEPATOCELLULAR CARCINOMA.NIH CONFERENCE. Annals Int Med 1988;108(3):390-401.
- 38.-Okuda K., Okuda Hiroaki.CARCINOMA PRIMARIO DE CELULAS HEPATICAS.
En tratado de Hepatologia Clinica Tumores malignos. Ediciones cientificas y técnicas, S.A.
1993;2:1189-1226.
- 39.-Tsukuma H., Hiyama T.,Tanaka S., et al. RISK FACTORS FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA AMONG PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE. N Engl J Med 1993;328(25):1797-1801.
- 40.-Farhi D., Shikes R., Murari P., et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN YOUNG PEOPLE.
Cáncer 1983;52(8):1516-1525.

- 41.-Okuda k.,Nakashima T., Sakamoto K., et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA ARISING IN NONCIRRHOTIC AND HIGHLY CIRRHOTIC LIVERS. *Cancer* 1983;49(3):450-455.
- 42.-Tremolada F., Casarin C., Tagger A., et al. ANTIBODY TO HEPATITIS C VIRUS IN POST-TRANSFUSION HEPATITIS. *Annals Int Med* 1991;114(4):277-281.
- 43.-Resnick R.,Koff R., HEPATITIS C-RELATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA. PREVALENCE AND SIGNIFICANCE. *Arch Int Med* 1993;153:1672-1677.
- 44.-Simonneti R., Cammà C., Fiorello F., et al. HEPATITIS C VIRUS INFECTION AS A RISK FACTOR FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS.*Annals Int Med* 1992;116(2):97-101.
- 45.-Liang T., Jeffers L., Reddy K.,VIRAL PATHOGENESIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE UNITED STATES. *Hepatology* 1993;18(6):1326-1333.
- 46.-Barbara L.,Benzi G.,Galani S., et al. NATURAL HISTORY OF SMALL UNTREATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOSIS A MULTIVARIATE ANALYSIS OF PRONOSTIC FACTORS OF TUMOR GROWTH RATE AND PATIENT SURVIVAL. *Hepatology* 1992;16(1):132-137.
- 47.-Hey-Chi Hsu., Tsung-Teh Wu., Mu-zon Wu et al. TUMOR INVASIVENESS AND PROGNOSIS IN RESECTED HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *Cancer* 1988;61(10):2095-2099.