



11215

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

I.S.S.S.T.E.

METASTASIS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS.

ESTUDIO COMPARATIVO EN MATERIAL DE AUTOPSIA.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DRA. MA. CONCEPCIÓN GUTIÉRREZ RAMÍREZ

ASESORA DE TESIS:

DRA. MAYRA V. RAMOS GÓMEZ



MÉXICO, D. F.

FEBRERO DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

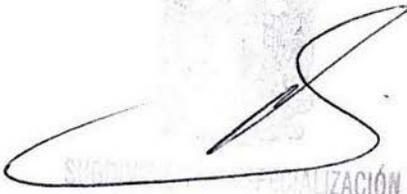
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.




Dra. Mayra V. Ramos Gómez
Profesor titular del curso de Gastroenterología y
Asesor de tesis.
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E.


Dra. Ma. Concepción Gutiérrez Ramírez
Autor de tesis.
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E.


SPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
I.S.S.S.T.E.

AGRADECIMIENTOS:

- A la Dra. Mayra Ramos Gómez, por su esfuerzo y colaboración en formar médicos especialistas en Gastroenterología , por su orientación y ayuda brindada .
Gracias.
- Al Dr. Manuel Castellanos Neri, Profesor titular adjunto del servicio de Gastroenterología, por colaborar en la formación de médicos especialistas en Gastroenterología.
- Al Dr. José Luis Durán Zárate , médico adscrito del servicio de Gastroenterología, por su dedicación y ayuda en mi preparación.
- Al Dr. Tomas Cortés Espinosa, médico adscrito del servicio de Gastroenterología , Gracias.
- Al Matemático Jorge Galicia Tapia, por su brillante participación y esfuerzo, como Asesor en análisis estadístico de este trabajo de investigación, por sus ideas y tiempo sacrificado para elaborar y concluir la metodología de esta investigación.
Estaré por siempre agradecida.

DEDICATORIAS :

- A mi Padres, que siempre me apoyaron en mi carrera, por sus sacrificios en mi formación como médico.
- A mi Madre, que a pesar de las altas y bajas que se presentaron desde el inicio de mi carrera, nunca se dio por vencida , Madre, no tengo como pagarte todo el apoyo y el tiempo brindado, te estaré eternamente agradecida, por su labor hecha en mi, a los dos gracias por su apoyo tanto en mi carrera como en mi enfermedad.

- A mis hermanos, que estuvieron al pendiente en toda la trayectoria de mí carrera a pesar de la distancia.
Muchas Gracias.

- A mi alma mater Centro Médico Nacional " 20 de noviembre" por que en sus instalaciones logre terminar y realizar uno de mis grandes sueños.

PROTOCOLO DE TESIS

**UNIDAD MEDICA DONDE SE REALIZO LA INVESTIGACION :
CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE.**

**TITULO DE INVESTIGACIÓN:
METASTASIS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS.
ESTUDIO COMPARATIVO EN MATERIAL DE AUTOPSIA.**

**ASESOR DE TESIS Y JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA :
DRA. MAYRA V. RAMOS GOMEZ**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE :
DRA. MA. CONCEPCIÓN GUTIERREZ RAMIREZ**

**COLABORADORES:
DR. CARLOS PAEZ VALENCIA
MAT. JORGE GALICIA TAPIA**

CONTENIDO

1.- Resumen	
2.- Introducción	1
3.- Objetivos e Hipótesis	3
4.- Material y Métodos	3
5.- Resultados	4
6.- Tablas y Gráficas	4
7.- Discusión	6
8.- Conclusiones	7
9.- Bibliografía	8

ABSTRACT:

“ HEPATIC METASTASES IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS. A COMPARATIVE STUDY IN AUTOPSY. “

OBJECTIVE: To demonstrate that hepatic metastases in patients with cirrhosis is not frequent.

METHOD AND MATERIAL: This is a comparative, retrospective and descriptive study where we analyze a number of autopsies in the “ CMN 20 DE NOVIEMBRE, I.S.S.S.T.E, in Mexico city, in a period of 17 years since 1985 to 2002.

We evaluated 4 groups, Group I were the cases of cirrhosis confirmed by histology with metastases and no primary or secondary tumor, Group II cases of cirrhosis confirmed by histology with metastases and no primary hepatic tumor, Group III cases of extrahepatic tumors with no cirrhosis or metastases and Group IV witch represents the control group with no tumor or cirrhosis.

We include the cases of complete autopsies, the cases of cirrhosis diagnosed by histology and the patients above 15 years of age, male and female patients in whom we recognize the primary site of the extrahepatic tumor. The exclusion criterion were the ones that did not denote the mention above and the cases of primary hepatic tumors.

The statistic analyses was made with a recollection sheet and the distribution was assigned according to the histology, primary site of the tumor and the presence or absence of metastases.

RESULTS: We acknowledge 954 autopsies, 207 neoplasias (21.7%) of witch 40 cases were cirrhotic (4.2%), of these 36 did not have metastases and 4 were positive to metastases, 23 male and 17 female. Of the 4 positive cases for metastases the primary tumor was found in the gallbladder (2), 1 case of lymphoma and 1 case of leukemia; 167 cases did not have cirrhosis and 747 cases represent the control group.

We have to mention that 13 cases were primary tumors of the liver and 13 were not specific cases in witch they did not mentioned the primary site of the tumor, but that did have metastases. The p value was not apply in this study because of the low number of cases found of metastases in cirrhosis and made not possible a correlation analyses.

CONCLUSION: Like the rest of the studies made about cirrhosis and metastases, the few cases reported a similar result, and it is common that portal circulation tumors give rise to metastases, followed by the hematology type , having 2 of the gallbladder and 1 lymphoma and 1 leukemia. We agree with the rest of the studies that metastases in a cirrhotic liver is not frequent.

RESUMEN :

“ METASTASIS HEPATICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS. ESTUDIO COMPARATIVO EN MATERIAL DE AUTOPSIA ”.

OBJETIVO: Demostrar que las metástasis hepáticas en pacientes con hígados cirróticos es infrecuente.

MATERIAL Y METODOS: Se trata de un estudio retrospectivo, comparativo, y descriptivo, en donde se analizaron los protocolos de material de autopsia en el " CMN 20 DE NOVIEMBRE ", I.S.S.S.T.E., en la ciudad de México, en un periodo de 17 años (1985-2002).

Se formaron 4 grupos: El grupo I que fueron los casos de cirrosis hepática confirmada por histología sin tumoración primaria o secundaria. El grupo II los casos de cirrosis confirmada por histología con presencia de metástasis y sin tumor hepático primario, el grupo III los casos de neoplasia extrahepática sin cirrosis ni metástasis y el grupo IV que representa el grupo control y que no tuvieron cirrosis o neoplasia. Se incluyeron los casos de autopsias completas, los casos de cirrosis diagnosticados por histología, pacientes de ambos sexos mayores de 15 años, así como el conocer el origen primario del tumor extrahepático. Los criterios de exclusión fueron los que no cumplieron con los criterios anteriores y los casos de neoplasia primaria de hígado. Se hizo el análisis estadístico con apoyo de una hoja de recolección de datos y se organizó de acuerdo a el estirpe histológico, sitio primario y la presencia o ausencia de metástasis.

RESULTADOS: Se recopilaron 954 autopsias, 207 neoplasias (21.7%), de las cuales 40 casos fueron cirrosis (4.2%) y dentro de este grupo de cirróticos, 36 no tuvieron metástasis, 23 fueron hombres y 17 mujeres. Los 4 casos reportados con metástasis el sitio primario correspondió a vía biliar (2 casos), 1 caso de linfoma y un caso de leucemia, 167 casos no tuvieron cirrosis y 747 representaron el grupo control.

Es necesario mencionar que se encontraron 13 neoplasias primarias de hígado y 13 casos en donde no se especifico el sitio primario, pero que si tuvieron metástasis. El resultado de (p) no fue aplicable a este estudio por los pocos casos encontrados de metástasis a hígado cirrótico, lo que impidio un análisis de correlación.

CONCLUSION: Al igual que los estudios realizados hasta la fecha sobre este tema, los pocos casos reportados (4), 2 correspondieron a tumores de la circulación portal (vía biliar) y 2 hematológicos distribuidos en 1 leucemia y un linfoma. Se concluye en nuestro estudio que en efecto, las metástasis en hígado cirrótico son poco comunes.

INTRODUCCION:

Aunque algunos órganos son más susceptibles que otros para presentar metástasis malignas, muy poco se sabe sobre el estado fisicoquímico de la superficie celular del tejido afectado y de las células cancerosas.

La cirrosis hepática se define como una enfermedad crónica del hígado caracterizada por fibrosis y nódulos de regeneración. Su etiología difiere en el hemisferio Oriental y Occidental, siendo la hepatitis B la causa más frecuente en oriente y en occidente el VHC y el alcoholismo.

La cirrosis hepática exhibe una marcada resistencia a las metástasis y se ha demostrado la presencia de inhibidores de metaloproteínas dirigidas contra colagenasas tipo I y IV. Esta actividad inhibitoria fue detectada en el hígado cirrótico dado por diferentes causas como es la deficiencia de alfa 1 antitripsina, alcoholismo, hepatitis postviral y cirrosis biliar, pero indetectable en el hígado sano. La actividad inhibitoria se observó en los cultivos de miofibroblastos humanos que fueron obtenidos de hígados cirróticos. Los resultados demostraron que estos miofibroblastos juegan un papel en inhibir la invasión tumoral y las metástasis, otorgando un mecanismo por el cual el hígado cirrótico resiste a las metástasis. (1)

La cirrosis resulta de un desequilibrio entre síntesis, degradación y depósito de los componentes de la matriz extracelular (colágena, fibronectina, laminina, proteoglicanos), los cuales se acumulan en el espacio intercelular. Varias citocinas juegan un papel en la fibrogénesis incrementando la síntesis de proteínas. Algunas citocinas son pro-inflamatorias (interleucina (IL) 1a, IL-1B, IL-6, IL-8, TNF alfa); otros son fibrinogénicos (IL-1a, IL-1B, TNF-alfa, factor transformador de crecimiento Beta (TGF-B), y algunas otras son antifibrinogénicas (IL-4, IL-10, interferón beta e interferón gamma (IFN- γ)). De todas las ya comentadas el TGF-B parece ser el más importante y el cual ha sido implicado en la inducción de la síntesis y acumulación de componentes de la matriz extracelular. (2)

El hígado sano tiene estructuras que pueden favorecer el desarrollo de metástasis, esto es por que las células tumorales llegan al hígado por su doble afluencia vascular tanto por la arteria hepática como por la vena porta. La afluencia portal es la primera red vascular con la que se encuentran las células tumorales, siendo por ello el hígado el órgano afectado. En el hígado sano los sinusoides se encuentran alineados por un endotelio fenestrado y no tienen una membrana basal, en los cirróticos estas fenestraciones se pierden y se desarrolla una membrana basal, proceso llamado capilarización, y ello representa una barrera física que evita la invasión tumoral.(3)

La cirrosis por sí misma se considera una condición preneoplásica y predispone a la hepatocarcinogénesis; y este grupo de pacientes tienden con mayor frecuencia a desarrollar un hepatocarcinoma.

En 1960, Fisher et al. analizaron 2865 casos de autopsia en donde se incluyeron 213 casos de cirrosis y no encontraron diferencia en la frecuencia de metástasis hepáticas de tumores extrahepáticos entre cirróticos y no cirróticos.

En los estudios realizados por Melato y Okuda en Trieste, Italia y en Tokio, Japón se revisaron 5241 autopsias en el primero y 6511 en el segundo para valorar la frecuencia de metástasis hepáticas en cirróticos. Se compilieron 500 casos en el grupo italiano y 529 casos de cirrosis en el grupo japonés y los resultados fueron similares en ambas regiones, concluyendo que las metástasis en hígados cirróticos son raras; además concluyen que las neoplasias en hígados cirróticos la mayoría son de origen primario. Esto es importante ya que se comprueba que existe una relación entre cáncer y cirrosis, y desde el punto de vista epidemiológico pone en consideración la complejidad que existe entre cáncer y cirrosis en relación con otros factores que también influyen como el alcohol, y la infección por el VHB y VHC. (4)

Zotti y Col. revisaron 2,538 casos de cirrosis confirmados por vía laparoscópica, de estos, 140 fueron neoplasias primarias de hígado y hubo 19 casos de metástasis a hígado cirrótico, de un total de 167 neoplasias extrahepáticas. Entre los casos estudiados en el Departamento de Morbilidad de Venecia se encontraron 1,073 casos de cirrosis (14.79% de todas las autopsias entre 1966 y 1982) 98 casos con neoplasia extrahepática coexistente (9.13% de todos los casos de cirrosis), y 22 casos de metástasis a hígado cirrótico (22.45%). El estudio realizado en Treviso se encontraron 498 casos de cirrosis (13.62%) 55 casos con malignidad extrahepática coexistente (11.04% de todos los casos de cirrosis) y en 18 de estos se encontraron metástasis hepáticas (32.72%).

En las series laparoscópicas los tumores esofágicos fueron los más comunes seguido por los tumores de circulación portal, linfomas y tumores de pulmón y mama. En los estudios de autopsia los más comunes fueron los de la circulación portal en un 35.3% (colon, recto, estómago, páncreas y vía biliar) seguidos por los de pulmón y genitourinario. (4)

En México, las metástasis por tumores extrahepáticos en presencia de cirrosis es poco frecuente; y el objetivo principal de nuestro estudio fue el determinar la frecuencia de metástasis hepáticas en hígados cirróticos en material de autopsia, otros de los objetivos fue el determinar la frecuencia de metástasis hepáticas por grupo de edad y sexo y comparar éstos con los casos de metástasis en hígados no cirróticos, así como conocer el sitio primario del tumor, el sitio de metástasis más frecuente y la estrpe histológica.

MATERIAL Y METODOS :

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo y descriptivo en donde se analizaron los protocolos de material de autopsia en el servicio de Patología del CMN "20 de Noviembre", del ISSSTE en la ciudad de México, comprendiendo de enero de 1985 a noviembre del 2002.

Se estudiaron los grupos por edad y sexo y se formaron cuatro grupos:

El grupo I : que comprende los casos de cirrosis hepática demostrada y confirmada histológicamente sin presencia de tumoración primaria o secundaria.

El grupo II : que comprende los casos de cirrosis hepática demostrada y confirmada histológicamente con presencia de metástasis y sin tumor hepático primario.

El grupo III : comprende los casos de neoplasia extrahepática confirmados por histología sin presencia de cirrosis y sin metástasis.

El grupo IV : que representa el grupo control o testigo y corresponden a los casos que no presentaron cirrosis ni neoplasia.

Los criterios de inclusión fueron: Estudios de autopsia llevados a cabo en forma completa, cirrosis hepática diagnosticada histológicamente, pacientes de ambos sexos, edad comprendida a partir de los 15 años en adelante, conocer el diagnóstico histológico y el origen del tumor extrahepático.

Fueron excluidos los protocolos de autopsia incompletos, óbitos y fetos, así como los menores de 15 años de edad, los casos en los que se desconocía el sitio primario del tumor y los casos de neoplasia primaria de hígado. Los criterios de eliminación no fueron aplicables para este tipo de estudio.

El análisis estadístico se realizó con apoyo de una hoja de recolección de datos en donde se organizó a cada caso de acuerdo a estirpe histológica, sitio primario y presencia o ausencia de metástasis.

Los métodos estadísticos empleados fueron la Prueba de independencia ji-cuadrada, prueba exacta de Fisher y prueba Z para comparar dos proporciones, tablas de frecuencia, tablas de contingencia, medidas de tendencia central, en particular media y moda, medidas de dispersión (desviación estándar, rango y porcentiles), histogramas y gráficas de barras y circulares.

RESULTADOS :

Se revisaron un total de 954 autopsias, y se encontraron 207 (21.7%) neoplasias en total; 40 correspondieron a pacientes cirróticos (4.2%), de los cuales 36 casos no presentaron metástasis a hígado (Grupo I) 23 fueron hombres (57.5%) y 17 fueron mujeres (42.5%), esto corresponde a 135 hombres por cada 100 mujeres. (Tabla 1). De estos 40 cirróticos, sólo 4 tuvieron metástasis (10%), (Grupo II), de las cuales 2 fueron neoplasias originadas en Vía Biliar, 1 Linfoma y 1 Leucemia (representados en la tabla 2), 167 casos (Grupo III) que no presentaron cirrosis, y 747 que representan el grupo control o testigo (Grupo IV). Se presenta la gráfica en donde se representa la distribución de los sitios primarios de estas 207 neoplasias, y su asociación con cirrosis y metástasis. Se menciona como dato complementario que se encontraron 17 casos de cáncer hepático en donde 14 fueron en hígados cirróticos, así como 13 casos en donde no se especificó el sitio primario en los archivos revisados.

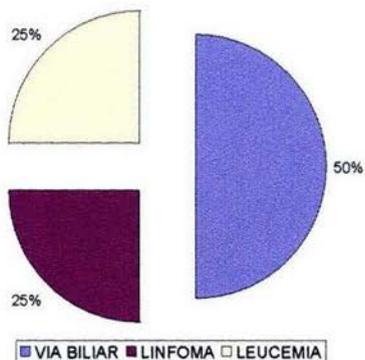
Tabla 1.- Casos de cirrosis por género y grupo etario.

GRUPO ETARIO	GENERO				TOTAL
	HOMBRE (496 casos)		MUJER (458 casos)		
	CIRROSIS(-)	CIRROSIS(+)	CIRROSIS(-)	CIRROSIS(+)	
15 a 20	8	0	15	0	23
21 a 30	31	0	41	0	72
31 a 40	67	1	47	0	115
41 a 50	67	2	71	1	141
51 a 60	78	4	84	4	170
61 a 70	94	7	79	6	186
71 a 80	86	3	69	4	162
81 a 90	40	5	33	2	80
91 a 95	2	1	2	0	5
TOTAL	473	23	441	17	954

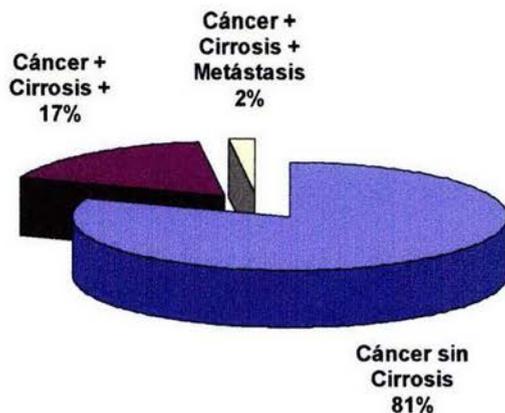
Tabla 2.- Distribución del sitio primario en hígado cirrótico con metástasis (4 casos)

Sitio Primario	Género	Edad	Cirrosis	Metástasis
via biliar	M	53	positivo	positivo
Leucemia	F	61	positivo	positivo
Linfoma	F	61	positivo	positivo
via biliar	M	81	positivo	positivo

**Metástasis y Cirrosis
(Cuatro casos)**



Gráfica: Distribución de 207 casos de cáncer y su relación con cirrosis y metástasis



La estirpe histológica más común fue el adenocarcinoma con 4 casos. Es importante mencionar que el análisis estadístico de los resultados se limitó a los métodos de estadística descriptiva (prevalencia), en virtud de que la característica de interés principal (metástasis hepáticas en hígado cirrótico) se encontró con una frecuencia muy baja, lo que impidió llevar a cabo un análisis de correlación con otras características demográficas como la edad, género, etc.

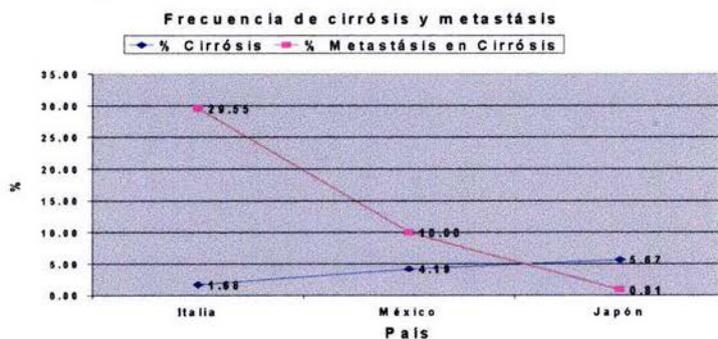
DISCUSION :

El hígado es el sitio más afectado por metástasis de tumores abdominales y por tumores originados arriba del diafragma. Es el sitio más común de metástasis en pacientes que mueren de neoplasia. Los pacientes que fallecen por tumores extrahepáticos un 36-42 % presentan metástasis hepáticas. (5)

Se ha demostrado que la localización del tumor primario afecta el patrón de distribución lobular de metástasis hepáticas, en nuestro estudio no fue posible analizar este aspecto debido a que no se reportaron en los casos de autopsia cuál lóbulo hepático se encontraba afectado por las metástasis.

Sabemos que nuestra muestra fue mucho menor en comparación con los estudios realizados en Japón e Italia, pero fueron los resultados obtenidos durante el período comprendido de 1985 a 2002, obteniendo 40 casos de cirrosis y sólo 4 metástasis, probablemente debido a que la zona geográfica contribuye a que estos presenten mayor número de casos por ser zona en donde el virus de hepatitis B (VHB) es endémico. En el estudio japonés de 6511 autopsias, 369 fueron cirróticos (5.67%) y solo 3 presentaron metástasis (0.8%). En el estudio italiano de 5241 autopsias, 88 fueron cirróticos (1.68%) y 26 tuvieron metástasis (29.5%). Con estos resultados se puede decir que sí existe evidencia que apoya nuestra hipótesis y que las metástasis hepáticas en hígados cirróticos son raras. Presentamos tales resultados en la siguiente tabla y gráfica.

Tabla . Comparación de las tasas de cirrosis y metástasis en materia de Autopsia



País	Autopsias	Cirrosis	Metástasis	% Cirrosis	% Metástasis en Cirrosis
Italia	5241	88	26	1.68	29.55
México	954	40	4	4.19	10.00
Japón	6511	369	3	5.67	0.81

Sin embargo se requiere profundizar y realizar mayor investigación sobre ello y hacer resaltar que el hígado cirrótico sí sufre de enfermedad metastásica aunque con menor frecuencia que un hígado normal .Por lo que la presencia de cirrosis y el hallazgo de una masa hepática no siempre nos indica que se trata de un tumor primario, considero que este tipo de estudio nos ayuda a conocer cuáles son los tumores primarios que más producen metástasis a hígado y el hecho de detectarlos nos obliga a descartar o pensar en dicha posibilidad.

La cirrosis por sí sola no incrementa la incidencia de aparición de ningún tipo de tumor extrahepático, y el alcohol se considera un factor de riesgo común para ciertos tumores como los de esófago. En nuestro medio la cirrosis es frecuente y una de las principales causas de muerte. En 1995 ocupó la sexta causa de muerte general (21,245) defunciones ; sin embargo, para el sexo masculino en edad productiva (25-64 años) representa la cuarta causa de muerte. (5)

Es por ello la importancia en llevar un cuidadoso seguimiento en estos pacientes, por el alto riesgo de presentar lesiones neoplásicas y el hecho de buscar ante cualquier lesión sospechosa, ya que un tumor extrahepático puede estar oculto al momento de la investigación. No es raro que el hígado cirrótico coexista con un segundo tumor extrahepático.

CONCLUSIONES :

En nuestro estudio 40 pacientes presentaron cirrosis (4.2%) del total de 207 neoplasias,
Y de estos 40 , 4 tuvieron metástasis (10%), la edad comprendida de estos 4 casos fue de 53-81 años , 2 del sexo femenino y 2 del masculino . El sitio primario se reportó semejante a los hallazgos encontrados en los estudios de autopsia de Venecia y Treviso ; 2 correspondieron a tumores de circulación portal que fueron los de la vía biliar y 2 hematológicos correspondiendo a 1 linfoma y 1 leucemia.

BIBLIOGRAFIA :

1. Feldman MD, Scharschmidt MD, Sleisenger MD. ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPATICAS . 6ta edición, 1999, 1461-1472.
2. Friedman MD. McQuaid MD. Grendell MD. CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT IN GASTROENTEROLOGY. 2da edición, 2003, 696-708.
3. Melato MD. Laurino MD. Valente MD. Okuda MD. RELATIONSHIP BETWEEN CIRROSIS, LIVER CANCER, AND HEPATIC METASTASES, AN AUTOPSY STUDY. Cancer 1989, Num. 64, Pag. 455-459.
4. Charnley RM. EVIDENCE THAT METASTASIS IS LESS COMMON IN CIRRHOTIC THAN NORMAL LIVER: A SYSTEMATIC REVIEW OF POST-MORTEM CASE-CONTROL STUDIES. British Journal of Surgery, Oct. 1999, Vol. 2, Num. 10, Pag. 1237-1242.
5. Llorente MD., Patin MD., Castillejos MD., et al. CYTOKINE GENE EXPRESIÓN IN CIRRHOTIC AND NON-CIRRHOTIC HUMAN LIVER. Journal of Hepatology 1996, Num. 24, Pag. 555-563.
6. Zotti MD., Piccigallo MD., Rampinelli MD. PRIMARY AND METASTATIC TUMORS OF THE LIVER ASSOCIATED WITH CIRRHOSIS, A STUDY BASED ON LAPAROSCOPY AND AUTOPSY. Gastrointestinal Endoscopy 1986 , Vol. 32, Num. 2, Pag. 91-95.
7. Barsky SH. Gopalakrishna R. HIGH METALLOPROTEINASE INHIBITOR CONTENT OF HUMAN CIRRHOSIS AND ITS POSSIBLE CONFERENCE OF METASTASIS RESISTANCE. Journal of National Cancer Institute , Mar.1988, Vol. 80, Num. 2 , Pag. 102-108.