



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de la Nutrición
Salvador Zubirán

ESTUDIO DEL HEPATOGARCINOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION S. Z. (1962 - 1985) Y REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA

TESIS DE POSTGRADO

para obtener el Título de:
Especialista en Gastroenterología

presenta

DR. XAVIER DIAZ GONZALEZ BRIONES

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

Introducción	1
Incidencia	1
Clasificación	4
Anatomía Patológica	4
Etiología	7
Cuadro Clínico	11
Diagnóstico	14
Tratamiento	17
Causa de Muerte	19
Metastasis a Distancia	19
Casística del Hepatocarcinoma en el I.N.N.S.Z.....	21
Resultados	29
Conclusiones	31
Bibliografía	33

Introducción.

Los tumores primarios de hígado tienen una importancia relevante, debido a que en la gran mayoría de los casos el diagnóstico temprano es difícil ya que cuando se lleva a cabo dicho diagnóstico, el tumor se encuentra en un estadio muy avanzado lo que dificulta o --- bión imposibilita realizar un tratamiento adecuado, haciendo únicamente tratamientos paliativos.

Este estudio se basó en la revisión retrospectiva de los hepatocarcinomas, que son tumores primarios de hígado que constituyen más del 80% de los tumores hepáticos. A excepción del hemangioma los tumores benignos suelen ser extremadamente raros. Por otra parte en cada uno de los casos diagnosticados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, se valoraron aquellos parámetros que pueden servir para realizar un diagnóstico más temprano, lo que nos permite hacer en cada caso el tratamiento de mayor beneficio para el paciente.

Incidencia.

El carcinoma hepatocelular demuestra variaciones en su frecuencia en diferentes partes del mundo, sin embargo, en Asia y en África la incidencia se considera superior a 60 x 100 000 (19,24,32,41), -- a diferencia del Mundo Occidental en donde su presentación suele ser menor a 1 x 100 000 (39). En realidad existen muchas estadísticas publicadas, pero las variaciones son mínimas a las que se enlistan en la siguiente tabla:

	Antes de 1957	Después de 1961 por 100 000 h.
E.U.	0.26	0.21
América del Sur	0.41	0.46-0.83
Europa	0.13	0.57
Grecia	1.00	2.20
Suecia	-	1.37
Dinamarca	-	0.70
África del Norte	-	1.60
Japón	-	3.10-8.00
China	-	3.10
India	-	1.60
Tailandia	-	1.55
Indonesia	-	2.30
Singapur	-	5.30
Hong Kong	-	7.00
Taiwan	-	5.50

Por otra parte se ha encontrado una alta predominancia entre -- los hombres siendo una relación de 3:1 en relación a la mujer, sin -- embargo esta variación también depende del área geográfica, encontrán -- dose, que en lugares como el Medio Oriente, específicamente Israel, la -- relación es del 2:1 y otros lugares como en el Sur de África llega a -- ser de 4:1. Esto se evidencia en la siguiente tabla.

	Hombres	Mujeres
AREA DE AFRICA:		
Mozambique-Maputo	103.80	30.80
Sur de Africa-Natal	28.40	6.90
Sur de Africa-Johanesburg	19.20	9.90
Nigeria-Ibadan	11.20	4.80
Uganda-Kiodondo	6.20	2.30
AREA DE ASIA:		
Singapore	8.60	1.20
Japón	6.00	4.70
Nueva Zelandia	7.80	1.70
AREA AMERICA:		
Canada	1.00	0.50
E.U. (Nevada)	1.60	0.30
Jamaica	3.30	0.90
AREA EUROPA:		
Reino Unido de G.B.	1.70	0.60
Finlandia	1.40	0.80
Israel	2.10	1.00

Cases por año por 100 000 habitantes

Esta mayor frecuencia de casos entre el hombre y la mujer se ha tratado de explicar por existir entre los primeros una mayor tendencia al alcoholismo, daño hepático crónico y en particular hepatitis crónica por el virus B. Por otra parte en estudios de experimentación se ha observado con las ratas hembras que son más resistentes a dosis altas de aflatoxina sugiriendo que el retículo endoplásmico

se encuentra mejor adaptado a carcinógenos. (76)

Tabla de Clasificación de los Tumores Primarios de Hígado (86).

A. TUMORES EPITELIALES (MALIGNOS)		(BENIGNOS)
Carcinoma hepatocelular		Adenoma de células hepáticas
Colangiocarcinoma		Hiperplasia nodular focal (hiperplasia adenomatosa)
C		
Carcinoma mixto		
Carcinoma colangiocelular		Adenoma ductal biliar
Tumor carcinoide		Cistadenoma biliar
Carcinoma escamoso		Microhemartoma
Hepatoblastoma (niños)		Tumores de restos heterotópicos
B. TUMORES MESODERMICOS		
Hemangiendotelioma maligno		Hemangioma cavernoso
H Mesenquimoma maligno		Hemangiendotelioma infantil
Otros sarcomas		Otros tumores benignos
C. TUMORES MIXTOS		
Tumor hepático maligno mixto (niños)		
Carcinosarcoma		Teratoma benigno (niños)

Patología del hepatocarcinoma.

El hígado en el hepatocarcinoma suele encontrarse aumentado de tamaño debido a la presencia del tumor o bien por datos de cirrosis.

Macroscópicamente puede ser descrito como del tipo nodular, masivo o difuso.

El de patrón nodular es el más común caracterizado por múltiples

nódulos, existiendo por lo general uno mayor a los otros. Muchos de los pequeños nódulos pueden ser identificados en las venas portal y hepática.

El de patrón difuso es raro. Los nódulos se encuentran cicatrizados y es difícil la presencia de nódulos regenerativos. La disparidad de los nódulos y la presencia de necrosis puede sugerir esta variedad.

El patrón masivo es común, un gran tumor es encontrado a menudo reemplazando todo un lobulo. Puede haber nódulos perifericos. Y es a menudo asociado a ruptura capsular y hemorragia intraperitoneal.

Se han dado otras clasificaciones como meganodular y tipo esclerosante (46 y 48).

Microscópicamente.

El patrón histológico mas común de hepatocarcinoma es el de tipo trabecular (o sinusoidal) el cual esta formado por grupos de columnas de células hepáticas malignas que ocupan el estroma sinusoidal, cubiertas por una capa delgada de células endoteliales, pudiendo llegar a constituir un 73% (57,58,59 y 60). Otros patrones son -- el de tipo acinar (tubular), el de células gigantes bizarras, el de células claras y el de tipo esclerosante. El grupo de estudio de cancer de Japón encontró el patrón trabecular en un 73%, el pseudoglandular 10%, el sólido 15% y el esclerótico en un 1.1%. En cuanto al grado de anaplasia Edmonson y Esteiner encontraron que el grado I -- fue de 0.60%, el grado I-II de 4.8%, el grado II de 37.20%, el grado II-III de 20.90, el grado III de 25.80%, el grado III-IV de 6.0% y -- el grado IV de 4.1% (51,58,59 y 60).

Por otro lado se ha observado que la cirrósia macronodular es -
mas frecuente que se implante un carcinoma hepatocelular. La explica
ción dada parece ser debida a que el carcinoma va en relación al ta-
maño de los nódulos, siendo mas frecuentes a mayor tamaño y esto lle
va a una disminución del grosor del estroma (37).

Etiología.

Varios han sido los factores implicados en la etiología del cáncer hepatocelular, su predominancia se encuentra entre los 45 y 55 años, por otra parte, tienen gran importancia la situación geográfica, así vemos que en un mismo continente como sucede en Africa puede variar, como ocurre en Mozambique en donde predomina entre los 35 y 44 años de edad y en Natal entre los 45 y 54 años. Mientras que en otras latitudes como en el Sureste de Inglaterra una mayor frecuencia entre los 75 y 84 años de edad (17).

En ciertas comunidades existe una mayor frecuencia en jóvenes entre los 5 y 35 años siendo el hepatocarcinoma variedad fibrolaminar la más frecuente mostrando que el hígado del joven es más susceptible a los carcinógenos.

Cirrosis Hepática y Carcinoma Hepatocelular.

La cirrosis hepática se ha visto que es un factor etiológico en el desarrollo del carcinoma hepatocelular, ya que en comunidades en que es raro el hepatocarcinoma, la cirrosis solo se presenta de un 4% a un 10% a diferencia de comunidades con alta incidencia de cáncer hepático en que suele ser de un 53% a un 85% (6,18,22,25,29,37,39,43 y 50) en una asociación tan alta de 87%.

Otros grupos como el de estudio de cáncer hepático del Japón observaron la presencia de cirrosis en un 42.7% y en un análisis de 2396 casos en un período de dos años se encontró un 60.8% (59). Por otro lado se ha visto la presencia de cirrosis hepática, antígeno B o de antígeno core y hepatocarcinoma hasta en un 40% (6) y anticuerpos contra el antígeno B hasta en un 75.3% (59).

La mayoría de observadores han encontrado que la cirrosis macronodular está mas frecuentemente asociada con carcinoma hepatocelular (82) y ésta llega a ser de 79.4% como ocurre en Nepal (73).

Warren, Drake, Purtilo y Cottlieb (87 y 68) encontraron que el riesgo de cancer hepático es mas alto en cirrosis micronodular pigmentaria. Los pacientes con hemosiderosis pueden contribuir en gran forma a la incidencia de carcinoma hepatocelular como se ha visto en grupos del Sur de Africa, como en la ciudad de Natal en donde aproximadamente la mitad de los pacientes que tienen carcinoma hepatocelular sufrieron hemosiderosis (8).

Otra observación importante en cuanto al desarrollo de cancer - y alcohol, es que los pacientes que se encuentran en fase activa de tomadores de alcohol, no desarrollan cancer hasta que suspenden esto sugiriendo que el alcohol inhibe la mitosis (90). En un estudio realizado en Inglaterra se encontró que 16 pacientes de 29 que lo suspendieron desarrollaron un carcinoma hepatocelular (6.4%).

Infección por Hepatitis B.

En 1969, Smith y Blumberg observaron que el virus de la hepatitis B podria asociarse con el carcinoma (74). Por otra parte en áreas endémicas se ha visto esta asociación hasta en un 95%, considerando-se hasta tres veces mas frecuente la posibilidad de desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes portadores crónicos de virus de la hepatitis B (6,3,10,12,19,20,43,45,58,59 y 77). En cuanto a la asociación con el Ag. es rara.

En Italia en un estudio realizado por Rizzoto se encontró que - de 263 pacientes, se observaron los siguientes datos:

Carcinoma Hepatocelular Cirrosis

+

Cirrosis

Antígeno Hbs con anti HBe	22(42%)	75(32.6%)
HBS	10(19%)	40(17.4%)
Todos negativos	21(40%)	115(50.0%)

Larouze (38,70) encontró que en cirrosis familiar criptogénica y carcinoma hepatocelular se ve mayor incidencia de HBsAg, observándose esta asociación entre madre e hijo, sugiriendo una transmisión perinatal.

En el Japón se observó una asociación de antígeno de superficie y hepatocarcinoma del 34.1% y 7.0% de colangiocarcinoma (59). Okuda por su parte ha encontrado 40.7% de HBsAg y hepatocarcinoma y 14.5% en colangiocarcinoma (58). En cuanto al resto de antígenos el HBe -- (61.2%), HBeAg (9.5%) y AntiHBe (25.8%) (59).

La prevalencia de antígeno de superficie a temprana edad puede deberse a las tradiciones de escarificación y circuncisión o bien -- por la presencia de vectores como el mosquito, como ejemplo en Colombia, o con chinches en el Sur de Africa (66).

Ingestión de Carcinógenos.

Se ha demostrado la presencia de aflatoxinas en ciertos alimentos (3,11 y 65). Como en Taiwan donde la contaminación de alimentos por *aspergillus flavus*, el cual es señalado capaz de producir hepatomas en animales de experimentación a la dosis de 1 por billón en la dieta. Encontrando también que las plantas alcalinizantes pueden producir fibrosis y cirrosis (86).

Parasitosis.

En un estudio del Hong Kong se señala que el 15% de los casos de cáncer hepático estudiados correspondían al grupo de los colangio carcinomas inducidos por clonorchis sinensis (67). Okuda señala la asociación de esquistosomiasis con hepatocarcinoma (55). Por otro lado como los protozoarios así como los esquistosomas deprimen la competencia inmunológica y así permiten cambios neoplásicos por el virus de la infección HBV (83). Sin embargo en lugares como Natal, África donde la esquistosomiasis es endémica y existe alta incidencia en niños, no se ha detectado asociación con el cáncer hepático y en 100 consecutivas autopsias solo se encontró esquistosomiasis en 2 casos (86).

Anticonceptivos y Esteroides Androgénicos Anabólicos.

Se ha implicado dentro de la etiología de los hepatomas la ingestión de pastillas anticonceptivas, en la Universidad de Louisville se registraron 34 casos de carcinoma hepatocelular en 23 mujeres que tomaban anticonceptivos; por otra parte la asociación americana de cirugía de cáncer se encontró el 31% asociación con el uso de anticonceptivos (1, 21, 22, 23, 64), siendo mujeres de 15 y 45 años. En otro estudio Wachery encontró 48 casos en mujeres menores de 40 años.

Se han observado estrógenos E1 a testosterona elevados en carcinoma hepatocelular más cirrosis que en cirrosis sola, sin embargo existen trabajos contradictorios en relación así los anticonceptivos producen tumores benignos o malignos, para lo cual se ha inducido hepatocarcinogénesis en rata con estrógenos y por otra parte se ha empleado tamoxifen la que produce regresión de nódulos hiperplásicos -

en el hígado de rata, suprimiendo la transformación maligna. Esta con
tradición se ha explicado dependiendo de la dosis de estrógenos E1
y E2, pequeñas dosis promueven proliferación celular y altas dosis -
producen lo opuesto.

Deficiencia de 1 alfa antitripsina (34), su asociación con el -
hepatocarcinoma no ha sido bien establecida, por otro lado se ha vis
to que no existe mayor asociación en caso de cirrosis, sino más que
nada se ha observado casos de fibrosis.

Otras causas.

Compuestos químicos tales como el dimetiletildibenzeno, el 0 ami-
no-azotolueno, o bien el tetracloruro del carbono del cual se ha de-
mostrado que inducen en el 50% a 75% de los casos cirrosis en anima-
les de experimentación (90).

Otros como el Thorotrast el cual es una preparación coloidal de
dioxido de thorion, esta sustancia emite rayos alfa, beta y gama des-
pués de su aplicación intrarterial es tomado por el hígado, bazo y
medula osea y se ha observado que llega a producir fibrosis hepática
angiosarcomas, colangiocarcinomas y hepatocarcinomas (90).

Cuadro Clínico.

El hepatocarcinoma se presenta predominantemente en hombres. En
Estados Unidos se ha calculado que se da en una relación de 5.7:1
en relación a la mujer, en México es de 7.3:1, en Africa de 3.3:1, -
en Singapur de 4.4:1 y en Tailandia de 6.1:1 (4,90).

La forma de inicio puede ser silenciosa o bien súbita, la prime-
ra es la más común por lo que llega a confundir con padecimientos he-
páticos crónicos.

En su gran mayoría el síntoma es el dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, tipo pesante con la sensación de masa abdominal, o bien un malestar abdominal no muy preciso, acompañado de náuseas, pérdida de peso y ataque al estado general. En cuanto a la exploración física se observa la presencia de ictericia, ascitis, nevus vasculares, red venosa colateral y hepatomegalia predominante. La presencia de hepatomegalia, la pérdida de peso y el dolor abdominal fue en aproximadamente el 50% de los casos. Existen signos más raros como esplenomegalia, piroxia, eritema palmar, adenomegalia, citocomastia y pigmentación de la piel. Ocasionalmente la presentación puede ser un cuadro de hematemesis, abdomen agudo o un hemoperitoneo (86).

Sockus ha clasificado las manifestaciones clínicas en seis grupos, (90) como a continuación se presenta:

Grupo I (Puro) es el tipo más frecuente de hepatoma primario. La mayoría presenta malestar general (76%), anorexia (73%), pérdida de peso (81%), sensación de malestar abdominal (57%), dolor abdominal (65%), hipertemia (50%), y hepatomegalia (54%). Además puede producir síndrome de Buddi chiari por invasión directa o trombosis cancerosa de la vena hepática.

Grupo II (Fiebre) los síntomas principales son calosfríos o fiebre alta más de 39°C, debilidad general, anorexia, y dolor en hipocondrio derecho. La fiebre se atribuye a necrosis central o hemorragia tumoral, el hígado puede ser o no ser palpable y ser o no ser doloroso.

Grupo III (Abdomen Agudo) el 6.3% de los casos, por lo general cursan asintomáticos, hasta que se presenta dolor abdominal intenso, el cual se acompaña de náuseas, vomito, palidez y estado de choque.

La paracentesis da salida a la sangre no coagulada.

Grupo IV (Ictérico) es un hepatoma difícil de diagnosticar antes de la intervención quirúrgica o muerte del paciente. En la serie de Bockus se han observado cuatro casos, uno en la necropsia se encontró el coledoco totalmente obstruido; y en tres en la intervención quirúrgica el coledoco estaba lleno de sangre negra mezclada con tejido necrótico, resultante de la perforación y hemorragia del hepatoma en los conductos biliares.

Grupo V (Metastásico) corresponde del 1.5% al 5.3% de los casos. Los pacientes con este síndrome presentan un cuadro de tumoración -- costal, vertebral o de la medula espinal, con molestias abdominales o la presencia de una masa abdominal.

Grupo VI (Oculto) se presenta del 6% al 20% de los casos, asintomático, se descubre en forma accidental en cirugía o necropsia.

Diagnóstico.

Laboratorio.

Las pruebas de funcionamiento hepático suelen ser inespecíficas para el hepatocarcinoma, sin embargo pueden estar principalmente alteradas cuando coexiste cirrosis hepática. Siendo los principales -- cambios la disminución de la albumina, elevación de las transamina - sas y fosfatasa alcalina la cual llega a elevarse hasta en el 30% de los casos. Por otra parte pueden encontrarse elevadas las bilirrubinas en un 40% de los casos.

La citología hemática puede presentar anemia, o bien cambios re lacionados con esplenomegalia (hiperesplenismo) o una ligera leucocitosis considerandose cambios inespecíficos. También pueden presentarse síndromes hematológicos tales como desfibrogenemia posiblemente debidos a la liberación de sustancias antifibrinolíticas y disprote inemias, tal como elevación del criofibrinógeno, haptoglobulinas o ce ruloplasminas. Llega a presentarse alteración del tiempo de protombi na en un 16% de los casos.

Puede existir una elevación de la alfafetoproteína por arriba - de 1000 ng/1000 ml. (63%) sin embargo esta elevación no es específica ya que en padecimientos agudos y crónicos del hígado puede encontrarse elevada (86). Vogel & Co. encontraron alta asociación de alfa - fetoproteína y antígeno de superficie asociados con un crecimiento - rápido tumoral (1 y 84).

Okuda encontró altos niveles de antígeno carcinoembrionario en padecimientos pancreáticos malignos (76%) y del trato biliar (96%) - (81).

El estudio de la determinación de antígeno de superficie presen

ta principalmente cuando se asocia el hepatocarcinoma a cirrosis.

Otras pruebas de laboratorio muestran alteración en la gamma glu
tamil transferasa la cual suele llegarse a encontrar alterada (4,44 y
88) y hormonas tales como la somatotrofina y gonadotrofina produciendo
datos de precocidad sexual y ginecomastia.

Estudios de Gabinete.

Uno de los estudios de mayor utilidad suele ser la gamagrafia -
hepática la cual puede ser positiva hasta en el 95% de los casos (4)
por ejemplo en un estudio realizado en la UCLA de 98 casos solo en 5
de estos fué negativo, mostrando un solo defecto de llenado en 53 ca
sos múltiples defectos de llenado en 31 casos y anomalías difu -
sas sin defectos de llenado en 8 casos en todos se utilizó sulfuro de
tecnecio. Por otra parte utilizando galio se observó positividad en
el 90%. Pero nunca fué positiva en los casos que resultó negativa --
con el tecnecio, por lo cual no se considera un estudio complementa -
rio.

Otro estudio de gran importancia es la angiografía hepática la
cual es positiva del 89% al 93% de los casos (12 y 59). Siendo de --
gran utilidad para definir lesiones vasculares, por ejemplo cuando -
se realiza un procedimiento armado tal como una biopsia hepática a -
ciegas, ya que ésta sería una contraindicación para realizarse sobre
una masa vascular. En el grupo de estudio del cáncer en el Japón en
encontraron de 729 casos de hepatocarcinoma existían lesiones vascu -
lares en un 89.2% y en un 37.7% de los casos de colangiocarcinoma. -
El 21 de los 720 hepatocarcinomas (2.9%) y 7 de 61 colangiocarcinomas
(11.5%) los tumores no fueron visualizados por arteriografías.

Otros estudios como la ultrasonografía hepática y la tomografía

axial computarizada son positivos en aproximadamente el 30% de los - casos (12 y 88). En la actualidad se han utilizado otros métodos tales como la detección del tamaño del tumor por medio de materiales - como el aceite iodado, el cual se inyecta en forma selectiva dentro de la arteria hepática y este suele acumularse dentro del tumor hepá- tico pudiendo permanecer por largo tiempo lo que podría ser de utili- dad al agregar a éste sustancias utilizadas en el tratamiento de - estos tumores, prolongando así su efecto al tener mayor tiempo de -- contacto con el tumor (51). Así tenemos el uso de lipiodol-ultrafluido (LUF) que en este tipo de tumores permanece el mayor tiempo, sien- do la teoría probablemente en la que los vasos en el tejido del tu- mor no tienen suficiente sangre para depurar el LUF, en cuanto el flu- jo es lento en los vasos tortuosos de las neoplasias. Otra teoría -- sería la falta de reflujo reticuloendotelial o linfático del tumor - lo cual puede inhibir la descomposición y la absorción del aceite -- (53).

Dentro del diagnóstico del cáncer de hígado lo constituyen la - biopsia hepática la cual resulta ser positiva hasta en el 90% de los casos y la paroscopia y biopsia hepática abierta las cuales son posi- tivas en aproximadamente un 98% de los casos con la ventaja de poder revisar el hígado en un 30% de su totalidad (2,12 y 40).

Otro medio diagnóstico y de valor pronóstico es la determina- ción de cobre y fibrinógeno plasmático, los cuales se han informado predominantemente elevados en el linfoma hepático, pero así también en otros tumores hepáticos (52). En un estudio realizado en 36 pa- -- cientes se encontró que los niveles plasmáticos eran significati- vos en relación a pacientes con cirrosis (200.5 ug/dl Va 121.43 ug/dl) con una $p/0.001$ en el caso del fibrinógeno; y para el cobre 207.26 -

ug/dl Va 181.90 ug/dl con una $p/0.001$. En el caso de este último es procedimiento de bajo costo, no invasivo y debería ser una prueba de rutina. Sin embargo se puede encontrar elevado en la cirrosis biliar primaria, y en enfermedades hepáticas con o sin colestasis.

Otra prueba muestra la determinación de ferritina la cual se encuentra elevada en pacientes con hepatocarcinoma, quedando limitado su uso a casos de tumores pequeños o cuando otros como la alfafeto - proteína o bien el Ag. de superficie son negativos (52).

Tratamiento.

En cuanto al tratamiento se puede ofrecer muy poco debido a la dificultad para su detección, cuando esta se logra suele ser en etapas muy avanzadas de la enfermedad por lo que el tratamiento en muchos de estos casos resulta ser solamente paliativo, en caso de que se detecta en fases tempranas el tratamiento puede ser de tipo quirúrgico, cuando el tumor está limitado a un lóbulo y no hay invasión a ganglios locales. Este tratamiento puede asociarse con quimioterapia la cual prolonga la vida del paciente siendo los medicamentos de utilidad 5-FU, metrotexate, ciclofosfamida, vincristina, daunorobixina y al parecer el de mayor utilidad la adriamicina. En estudios en que se comparó adriamicina con metrotexate o vincristina se observó una supervivencia de 13 semanas superior a la de adriamicina (14 y 79).

En cuanto al tratamiento quirúrgico existen múltiples reportes uno de los más grandes es el llevado por el grupo japonés para el estudio del cáncer (1 y 59) en el que de 4031 casos operaron 1041 ---- (25.8%) incluyendo 361 resecciones y 518 laparotomías exploradoras. De las 361 resecciones hubo 58 lobectomías extensas y 42 resecciones parciales (27).

La sobrevida fué analizada concerniente al tipo de tumor, donde para los colangiocarcinomas fue de 58.5% a un año y de 0 a 3 años; - por el contrario en el caso del hepatocarcinoma la sobrevida a un año fué de 33.3%, a tres años de 19.6% y a 5 años de 11.6%. Otros estudios hablan de sobrevidas hasta del 87% a un año en los hepatocarcinomas y 47% a 4 y 5 años (31).

Otros métodos que se han intentado son la embolización de la arteria hepática con bolos de nitomicina (comparada con quimioterapia oral, rectal o sistémica, da una alta significancia $p < 0.05$ (46,57 y 75). También se ha utilizado la ligadura de la arteria hepática (53, 61 y 87) la cual puede ser intensificada administrando una droga -- oleosa anticancerosa en la luz de la arteria hepática ligada. Okuda en 60 pacientes encontró una sobrevida de 66.6% a 6 meses, 40% a un año y 20% a dos años, 6.6% a más de 2 años y 4.9% a 3 años.

Existen reportes aislados de otros tipos de tratamiento como lo pueden ser la presencia de receptores estrogénicos en el tumor, por lo cual se cree que las pequeñas dosis de estrógenos como sucede con el uso de anticonceptivos promueven la proliferación celular pero - por el contrario altas dosis inhiben la proliferación. Se ha utilizado el interferon al parecer sin ninguna utilidad (71).

Un reporte aislado de Marruecos (23) en el que se trató a un paciente con glutathion reducido encontrando desaparición tomográfica - y por ultrasonido del tumor. En el tratamiento de radiofrecuencia hipertérmica regional y quimioterapia se observó regresión tumoral hasta del 67% sin embargo el método es aún más reciente y no se ha visto cuales pueden ser los riesgos de la invasión por medio de temperatura, por lo que en unos años se podrá saber de mayores resultados - (7,47 y 53).

En niños se sugiere la administración de la vacuna de la hepatitis, ya que se ha encontrado una falta de respuesta al AcHBS mostrando una alteración de tipo inmunológica (70). En cuanto a la radioterapia no ha demostrado buenos resultados.

Causa de Muerte.

Existen varias causas que pueden llevar a la muerte al paciente con hepatocarcinoma siendo la falla hepática la más frecuente, la cual se ha reportado en un 34.1% en el Japón, con deterioro debido al tumor del 22.5%, hemorragia gastrointestinal del 11.2%, ruptura del tumor 11.1%, ruptura de várices esofágicas 7.1% y otras del 8.8% y de causa desconocida del 5.2% (59).

Metastasis a Distancia.

La más frecuente se menciona hacia el pulmón hasta de un 45%, nódulos linfáticos en un 35% siendo estos los más frecuentes, pero pudiendo presentarse a otros órganos intrabdominales, huesos, etc.

Los tumores primarios de hígado, y en especial el hepatocarcinoma representa un problema clínico importante con interés particular en nuestro país, por la alta prevalencia de cirrosis hepática. Se ha descrito en distintos países una asociación entre estos tumores y cirrosis hepática de alrededor de un 60%. En general se reconoce que el diagnóstico temprano es difícil y por tanto el pronóstico es grave. Por esta razón se efectuó una revisión de los tumores primarios de hígado, enfocando principalmente al hepatocarcinoma por su alta frecuencia en relación a otras variedades histológicas. Se revisaron los tumores primarios de hígado que se presentaron en el Instituto de Nutric. S.Z. entre los años 1962-1985 con el fin de estudiar --

las características clínicas, de laboratorio y gabinete e histológicas que puedan contribuir a un diagnóstico temprano.

Para fines de este estudio se consideró únicamente aquellos casos en que existía comprobación histológica. En total fueron 57 casos siendo el hepatocarcinoma presente en 48 de estos casos.

A continuación se describen los hallazgos obtenidos en estos 57 casos:

TUMORES PRIMARIOS DE HIGADO (1962 - 1985)

57 CASOS

32 SEXO MASCULINO (17 - 79 AÑOS) PROMEDIO 59.4 AÑOS

25 SEXO FEMENINO (22 - 82 AÑOS) PROMEDIO 54.7 AÑOS

TUMORES PRIMARIOS DE HIGADO (1962-1985)

CLASIFICACION HISTOLOGICA

	MASCULINOS	FEMENINOS
48 HEPATOCARCINOMAS	26	22
4 HEMANGIOMAS	3	1
3 COLANGIOCARCINOMAS	2	1
2 CISTOADENOCARCINOMAS	1	1

I.N.N.S.Z. - 85

TUMORES PRIMARIOS DE HIGADO (1962-1985)

ANTECEDENTES

	NO. DE CASOS
HISTORIA DE ALCOHOLISMO	26
HISTORIA DE TABAQUISMO	21
ANTECEDENTE DE CIRROSIS HEPATICA	8
ANTECEDENTE DE USO DE ANTICONCEPTIVOS	3
ANTECEDENTE DE ABSCESO HEPATICO AMIBIANO	3
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER GASTRICO	2
ANTECEDENTE DE USO DE ALFAMETILDOPA	2

I.H.N.S.Z. - 85

TUMORES PRIMARIOS DE HIGADO (1962-1985)

CARACTERISTICAS CLINICAS

TIEMPO DE EVOLUCION	57 PAC.	1 - 60 MESES (6.4 MESES)
PERDIDA DE PESO	48 PAC.	(73.6%)
ATAQUE EDD. GRAL	53 PAC.	(92.9%)
HEPATOMEGALIA	32 PAC	(56.1%)
DOLOR ABDOMINAL	30 PAC	(52.6%)
ICTERICIA	14 PAC.	(24.5%)
COLURIA	12 PAC.	(21 %)
ACOLIA	9 PAC.	(15.9%)
ASCITIS	8 PAC.	(14.1%)
ADENOMEGALIA	2 PAC.	(3.5%)

TUMORES PRIMARIOS DE HIGADO (1962-1985)

ESTUDIOS DE LABORATORIO

TIPO DE EXAMEN	VALORES	
FOSFASATA ALCALINA	31 - 1540	(198 ± 251 U.I.)
BILIRRUBINA DIRECTA	0.3 - 16	(2.5 ± 3.8 mg/100 ml)
TRANSAMINASA GLUTAMICO O.	29 - 1600	(198 ± 251 UI)
TRANSAMINASA GLUTAMICO P.	26 - 1080	(122 ± 173 UI)
TIEMPO DE PROTOMBINA	12.4 - 26.2	(14.9 ± 27.8 seg.)
ALBUMINA	2.2 - 4.6	(3.4 ± 0.6 g/100 ml)

I.N.N.S.Z. - 85.

TUMORES PRIMARIOS DE HIGADO (1962 - 1985)
ESTUDIOS DE GABINETE

	No CASOS	MASA	DEFECTO LLENADO
GAMAGRAFIA HEPATICA	36	(51,3%)	(45,9%)
ULTRASONOGRAFIA HEPATICA	19	(84,2%)	(15,7%)
TAC HEPATICO	15	(86,6%)	(13,3%)
ANGIOGRAFIA HEPATICA :			
Lesiones hipervasculares	7	(87,5%)	
Lesiones hipovasculares	1	(12,5%)	
LAPAROSCOPIA O LAPAROTOMIA	35	(94,3%)	(5,7%)

TUMORES PRIMARIOS DE HIGADO (1962-1985)

<u>MARCADORES INMUNOLOGICOS</u>	NUM. PAC.	POSITIVOS	PORCENTAJE	PROMEDIO
ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO	16	11	68.7%	71.9 \pm 42.4 ng/ml
ALFAFETOPROTEINA	23	13	59 %	35 \pm 229.9 ng/ml
ANTIGENO DE SUPERFICIE	16	2	12.5%	

I.N.N.S.Z. - 85

TUMORES PRIMARIOS DE HIGADO (1962 - 1985)

TRATAMIENTO

NUM. PAC.	TIPO DE TRATAMIENTO	SOBREVIDA
12	QUIMIOTERAPIA	7,4 ± 13 MESES
7	QUIRURGICO	25,5 ± 28 MESES
38	SINTOMATICO	5,9 ± 15 MESES

De los siete que se les hizo cirugía a tres se les dió quimioterápia.

Resultados

A continuación se presentan los resultados del estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de la Nutrición S.Z.

El hepatocarcinoma resulta ser el tumor más frecuente de los tumores primarios de hígado, predominando en el sexo masculino, siendo la edad promedio de presentación los 59.4 años y para el sexo femenino de 54.7 años. El antecedente de cirrosis hepática a diferencia de países como el Japón en que se presenta superior al 80%, aquí solo encontramos en un 14 % similar a los resultados obtenidos en Tai-dia.

El resto de antecedentes carece de importancia epidemiológica, a vez que los valores obtenidos son semejantes a los de la población general.

Entre las características clínicas se encontró que el tiempo de evolución entre la aparición de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico histológico fue de 6.4 meses en promedio.

Por otra parte el ataque al estado general y la pérdida de peso con las condiciones sinequanon en todos los casos, sin embargo la atomegalia, el dolor abdominal ocurren en más del 50 % de los casos por lo que su hallazgo en pacientes con un deterioro súbito de estado general debe hacer sospechar este diagnóstico.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, las pruebas de funcionamiento hepático no mostraron un patrón específico a excepción de elevación de la fosfatasa alcalina.

Por lo que respecta al estudio del paciente con tumor hepático ha modificado con el advenimiento de la ultrasonografía y tomografía siendo más frecuente el reporte de masa ocupativa que el defecto

de llenado. Y por otro lado la gran hipervascularidad que se reporta con medios angiográficos en estos tumores, lo cual tiene relevancia cuando se requieren practicar estudios que conllevan al riesgo de hemorragia.

En los estudios inmunológicos en aquellos pacientes en los que se pudieron realizar se encontró que el Antígeno carcinoembrionario, como la alfafetoproteína son positivas en más del 60% de los casos.

En la mayoría de los casos solo se pudo ofrecer un tratamiento paliativo, por lo avanzado de su padecimiento, sin embargo cuando se pudo llevar a cabo un procedimiento quirúrgico la sobrevivida mejoró hasta cuatro veces.

Conclusiones.

1) Lo más importante es realizar un diagnóstico temprano, ya que de este depende un tratamiento que en un momento dado puede resultar curativo por lo cual es de gran importancia poner énfasis en las manifestaciones clínicas tales como ataque al estado general, hepatomegalia o dolor en la región hepática.

2) Tomar en cuenta su alta frecuencia en la sexta década de la vida.

3) Aún en nuestro estudio no encontramos alta asociación con cirrrosis hepática, siempre se debe tomar este parámetro en cuenta.

4) La ultrasonografía y el Tac abdomen suelen ser los medios -- más útiles para el diagnóstico.

5) En caso de llevar a cabo exámenes como biopsia hepática suggrimos la realización previa de angiografía en caso de que se sospeche de tumor hepático por el gran porcentaje de tumores hipervasculares.

6) Por el momento prácticamente el tratamiento resulta ser de -- tipo paliativo y por tanto siempre debemos valorar que beneficios -- obtendremos con otros tratamientos como la quimioterapia la cual en un momento dado únicamente puede alargar la agonía del paciente.

Bibliografía.

- 1.- Abeler. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and it association with malignant tumours. *Cancer Res.* 1971:14:295.
- 2.- Ajdukiewicz, Crowden, Hudson, Liver aspiration in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in Gambia. *J. of Clin. Pathology* 1985:38:185-92.
- 3.- Alpert M.K., et al. Association between aflatoxina content of food and hepatoma frequency in Uganda *Cancer* 1971:28:253-60.
- 4.- Albert. Alpha-1-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. - *Wright Liver and Biliary disease.* 1979:909.
- 5.- Alpert e, Ferrucci J. Primary hepatic tumor. *Gastroenterology.* 1978:74:759-60.
- 6.- Arigoni, Zago Rizzeto. Cirrosis and liver cancer. *Lancet* -- 1985:3:277.
- 7.- Baker H.W.Snedecor. Regional hyperthermia for cancer. *Am. J. Surg.* 1982:143:586-90.
- 8.- Blacks. The changing pattern of liver diseases in South -- Africa. *Wright South Med. J.* 1978:53: 365-68.
- 9.- Blumberg et al. The relation of infection with hepatitis B agent to primary hepatic carcinoma. *A. J. of Pathology* -- 1975:81:669-82.
- 10.- Blumberg. Hepatitis B virus Pathogenesis and prevention of primary cancer of the liver. *Cancer* 1982:50:2557-65.
- 11.- Carnaghan R.B.H. Hepatic tumours and other chronic liver -- changes in rats following a single oral administration of aflatoxina B. *J. of Cancer* 1967:21:811-14.

- 12.- Chlebowski P. et al. Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and pronostic features in North Am. patientes. Cancer 1934 53:2701-06.
- 13.- Chuang V.P.Wallace. Hepatic artery embolization in the --- treatment of hepatic neoplasm. Radiology. 1981:140:51-58.
- 14.- Cochrane, et al. Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. Cancer 1977:40:609-14.
- 15.- Díaz-González B.X. & Zeršenovich D. Carcinoma Primario de hígado VIII Congreso Nacional de la Asoc. Medicina Interna de México.
- 16.- Denis, Grippon, et al. Carcinome-fibrolaminare un carcinoma hepatocellular of pronostic favorable. Gastroent. Clin Bio. 1984:8:820-24.
- 17.- Dolle et. al. Cancer incidencia in five continents. Wright Liver and biliary disease 1979:887.
- 18.- Elkington, S.G.Mc. Brien and Spencer. Hepatoma in cirrosis Br. Med. J. 1979:II,1501-03.
- 19.- Fashi, Shines hepatocellular carcinoma in young people cancer. 1983:52:1516-25.
- 20.- Fufun Yeh Chinchumo, et al. A serological case. Control study primary hepatocellular carcinoma en Guangi, China. Cancer Res. 1985:45:872.
- 21.- Glasberg Abetal. Oral contraceptives and malignant hepatoma. Lancet. 1976:1:479.

- 22.- Goodman, Zachar-. Hepatocellular carcinoma in women probable lack of etiology. Association with oral contraceptives steroids hepathology. 1982;2:440-44.
- 23.- Masary, Raskin, Shifrin. Hepatocellular carcinoma present as biliary colic and unilateral bile duct obstruction demonstration by ERCP Gastroent. Endosc. 1984;30,6:350-2.
- 24.- Herrera, Tamayo, Uribe, Sosa, Orozco. Cancer primario de hígado. Rev. Inv. Med. 1984;36,2:103-07.
- 25.- Higginson J. Primary carcinoma of the liver in Africa. Br. J. of cancer 1956;10:609-21.
- 26.- Hou P.C. Malignant tumours of the liver, extrahepatic ducts and gallbladder. Cancer. 1958;11:168.
- 27.- Huguet Resection chirurgicale des carcinoma hepatocellulaires. Gastroent. Clin. Biol. 1985;9:244-49.
- 28.- Karrano, Nagao, Sotoyana. Remarkable regression of hepatocellular carcinoma by reduced glutathione: A case report. Acta hepat. japonica 1984;25 ii, 1468-73.
- 29.- Kew, Sun. Hepatocellular carcinoma in white South African- aetiological considerations. S. Afric. Med. Journal. 1984;66 22:835-37.
- 30.- Kew M.C. Doss Santos. Diagnosis of primary cancer of liver Br. Med. J. 1971;4:408-12.
- 31.- Kinami, Shimura hepatic resection for primary liver malignancy. Japanese J. of surgery. 1984;14,6:486-94.
- 32.- Kingston M. et al. Hepatic tumours in Saudi Arabia Cancer. 1985;55:1979-85.

- 33.- Klarskin G. Hepatic tumours possible relations to use of - oral contraceptives gastroenterology. 1977:73:386-94.
- 34.- Kohn J.Weaver. Serum alpha 1 fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Lancet. 1974:2:334.
- 35.- Lai Cl., et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma. Review of 211 patients in Hong Kong. Cancer. 1931:47 2746-55.
- 36.- Lancaster M.C. Comparative aspects of aflatoxina induced - hepatic tumours. Cancer Res. 1969:28:2288-92.
- 37.- Lai, Colig, Wu P.C., et al. Histologic prognostic indicators in hepatocellular carcinoma. Cancer. 1979:44:1677-83.
- 38.- Larouze, et al. Host response to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families Lancet. 1976:ii:534-38.
- 39.- Lee. Cirrhosis and hepatoma in alcoholics. Gut. 1966:7:77-95.
- 40.- Lightdale. Laparoscopy and biopsy in malignant liver diseases. Cancer. 1982:50:2672-83.
- 41.- López C. E.,Ridaura. Primary carcinoma of the liver in Mexican adults. Cancer. 1968:22:678.
- 42.- Luna, Florence & Johares. Hepatocellular carcinoma. Five years institutional experience. Am. J. Surg. 1985:149:5: 591-4.
- 43.- Maguas, et al. Antibody to hepatitis core antigen in patients with primary hepatic carcinoma. Lancet. 1975:ii:9-11.
- 44.- Mc.Ken, Wolf, et al. Glutamyl transferasa in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. Br.J. of Cancer. 1984:50:4:451-55.

- 45.- Mc. Nab. G.M. Urbanowicz et al. Hepatitis B surface antigen and antibody patents with primary hepatocellular carcinoma. *B.J. of Cancer*. 1976:33:544-8.
- 46.- Herato Maeda. Kogama et al. Pathological alteration of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization (TAE). *Acta. Hepat.Japonica*. 1984:25:1293-300.
- 47.- Moffat F. Gilas T., Falk, et al. Further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. *Cancer*. 1985:55:1291-5.
- 48.- Moore S., Palmer, et al. Adenosquamous carcinoma of the liver arising in biliary cystadenocarcinoma. *J.Clin. Gas -- troent*. 1984:6:267-7.
- 49.- Moseley R.V. Primary malignant tumours of the liver. *Surgery*. 1967:61:674.
- 50.- Najaratnam. Primary liver cancer in Sri Lanka. *The J. tropical medicine and hygiene*. 1964:87:4:195-7.
- 51.- Nakakuma et al. Hepatocellular carcinoma and metastasis -- cancer detected by ionized oil. *Radiology*. 1985:154:15-17.
- 52.- Nakano, Kurrada, et al. Clinical significance of serum ferritin determination for hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gast*. 1984:79,8:623-7.
- 53.- Nakakuma, Yokogama, et al. Studies with anticancer treatment with oil anticancer drug injected into the ligated -- feedin hepatic artery for liver cancer. *Cancer*. 1983:52: - 2193-200.
- 54.- Nakashima, Okuda. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer*. 1983:51:863-77.

- 55.- Nakashima, Okuda. Primary liver cancer coincident with --- schistosomiasis japonica. *Cancer*. 91:36:1483-89.
- 56.- Ohashi, Uchida, et al. Hepatocellular carcinoma detected - by iodized oil. *Radiology*. 1965:154:25-29.
- 57.- Okuda, et al. Natural of hepatocellular carcinoma and prog - nosis in relation to treatment. *Cancer*. 1965:56:918-28.
- 58.- Okuda and The liver cancer study group of Japan. Primary - liver cancer in Japan. *Cancer*. 1969:45:2663-69.
- 59.- Okuda and The liver cancer study group of Japan. Primary - liver cancer in Japan. *Cancer*. 1974:54:1747-55.
- 60.- Okuda, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepa - tology*. 1984:1:3-6.
- 61.- Okunata, Tanaka, et al. Hepatic artery ligation for unre - sectable hepatocellular carcinoma. *Acta hepatologica japo - nica*. 1962:23,11:1315-25.
- 62.- Omata. Hepatocellular carcinoma in relations hepatitis B. *Gastroenterology*. 1979:76:279-87.
- 63.- Orietta, Miotto, et al. Diagnostic and pronostic value of serum, copper and plasma fibrinogen in hepatic carcinoma.- *Cancer*. 1985:55:774-78.
- 64.- O Sullivan J.P., et al. Oral contraceptives and malignant - hepatic tumours. *Lancet*. 1979:1,1124-5.
- 65.- Peers, F.G., et al. Dietary aflatoxin and liver cancer a pop - ulation based study in Kenia, *Br.J. of Cancer*. 1973:27:- 473-84.

- 66.- Prince, A.M., Metselver, et al. Hepatitis B antigen in mosquitos in Africa. Lancet. 1978;ii:247-53.
- 67.- Purtilo, D.T. Clonorchiasis and hepatic neoplasm. Tropical and Geographical medicine. 1976;28:21-27.
- 68.- Purtilo and Gottlieb. Cirrosis and hepatoma occurring at -- Boston City Hosp. Cancer. 1973;32:458-62.
- 69.- Purtilo and Gottlieb. Primary liver cell carcinoma complicating secondary biliary cirrosis. Br. Med. J. 1984;289:227.
- 70.- Riser, Milton, et al. Response of children of patients --- with primary hepatocellular carcinoma to hepatitis B virus vaccine. The J. of infection diseases. 1975;151:191-91.
- 71.- Sacks. Treatment of hepatocellular carcinoma with recombinant leucocyte interferon. Br. J. Cancer. 1985;52,1:105-109
- 72.- Scho, et al. Toxicologic and carcinogenic action of pirrolizidase alkaloids. Cancer. Research. 1968;28:2237-46.
- 73.- Schesta, Pahira. Primary hepatocellular carcinoma in Nepal. Tropical Gastroenterology. 1982;3:156-60.
- 74.- Smith J.A. Blumberg. Viral hepatitis postnecrotic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Lancet. 1969;ii:953.
- 75.- Steven, Kenneth. Hepatoma arterioportal shunting and hiperki netic portal. Hipertension. Radiology. 1985;155,77-82.
- 76.- Steyn and Purchase. Symposium and nicotoin in human health 1970. Wright liver and biliary disease. 1979:999.
- 77.- Simmons M.J., et al. Australia antigen in Singapore Chinese patientes with hepatocellular carcinoma. Lancet. 1970;i:1142 51.

- 78.- Tanaka, et al. The clinical evaluation serum tissue polipti
de antigen (TPA) in hepatocellular carcinoma. Acta Medica
1984:75:560.
- 79.- Tat Kuen chuin, et al. Chemotherapy for advanced hepatoce-
llular carcinoma. Cancer. 1984:53,3:491-5.
- 80.- Tanuka & Mori. Hepatitis B surface antigen in hepatocellu-
lar carcinoma Japanese J. Cancer research. 1985:76,7:603-
07.
- 81.- Tutsuto & Yamura. Carcinoembrionic antigen in the bile in
patientes with pancreatic and biliary cancer. Cancer. 1982
50,12:2903-05.
- 82.- Vogel C.L., et al. Hepatitis associated antigen in Uganda -
in patientes with hepatocellular carcinoma. Lancet. 1979:ii
621-24.
- 83.- Warren, et al. Mouse hepatitis virus CHIV3 infection in --
chronic murine schistosomiasis mensoni. Bolletin of the N
Y academy of medicine. 1969:45,21-24.
- 84.- Warren & Drake. Primary carcinoma of the liver in hemocro-
matosis. Am. J. of pathology. 1951:27:573-609.
- 85.- Willet, et al. Pulmonary hipertension complication hepato-
cellular carcinoma. Gastroenterology. 1984:87:1180-84.
- 86.- Wright. Liver and biliary disease. 1982.
- 87.- Yamuda R, et al. Hepatic artery embolization in 120 pa ---
tients with heratocellular carcinoma unresectable. Radiolo-
gy. 1983:143,397-401.
- 88.- Youshima, et al. Measurement of tumor volumen of hepatoce-
llular carcinoma by computed tomography. Acta hepat. Japo-
nica. 1982:25,9:1146-52.

89.- Zanon,Johnson. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Lancet. 1985;1357:60.

90.- Nockus. Hígado y vías biliares.