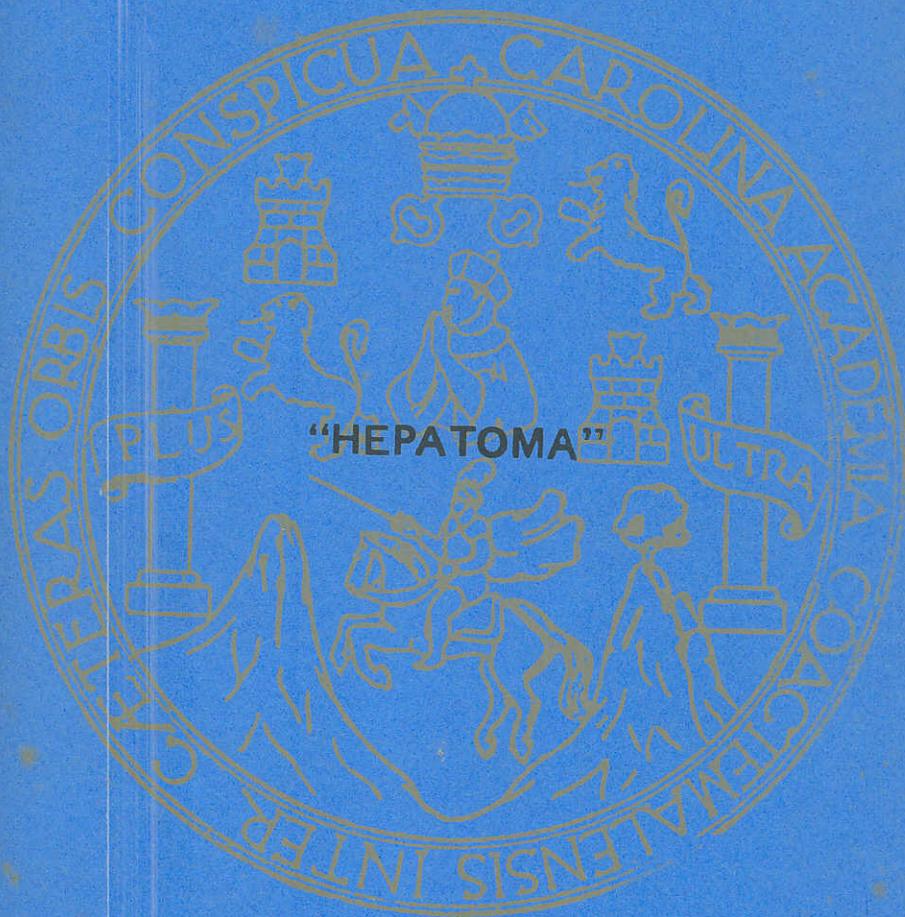


MARCO ANTONIO QUEZADA DIAZ



"HEPATOMA"

GUATEMALA, MAYO 1974

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

“HEPATOMA”

(Revisión de 85 casos reportados en el departamento  
de patología del hospital General “San Juan de Dios”  
de Guatemala) (1957-1972)

TESIS

Presentada a la facultad de Ciencias Médicas  
de la Universidad de San Carlos

por

MARCO ANTONIO QUEZADA DIAZ

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Mayo de 1974

## PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION.
- II. GENERALIDADES SOBRE CANCER PRIMARIO DEL HIGADO.
- III. OBJETIVOS.
- IV. MATERIAL Y METODOS.
- V. RESULTADOS Y DISCUSION.
- VI. RESUMEN.
- VII. CONCLUSIONES.
- VIII. RECOMENDACIONES.
- IX. BIBLIOGRAFIA.

## INTRODUCCION.

El carcinoma primario del Hígado continua siendo un problema diagnóstico dada su amplia gama de manifestaciones clínicas, que hacen incurrir al médico en diagnósticos erróneos.

En lo que respecta a su tratamiento, hasta el momento se han hecho ensayos con un sin número de drogas pero sin obtener resultados alentadores. La inmunología a este respecto parece ser un campo prometedor para detectar en fase temprana su apareamiento; siempre en asociación con técnicas quirúrgicas cada vez mas perfeccionadas, todo lo cual llevaría a un mejor pronóstico, acompañado claro está de radioterapia y quimioterapia cuando el caso lo amerite.

El cancer primario del Hígado varía ampliamente en incidencia en distintas partes del mundo, su frecuencia en relación a otros cánceres es de 1.2 o/o en Europa y 2.5 o/o en los Estados Unidos de Norte América; esto comprende alrededor de 0.2 o/o de todas las neoplasias malignas encontradas en autopsia.

El carcinoma primario del Hígado se halla asociado a factores tales como: Etilismo, tipo de alimentación, problemas infecciosos previos que afectan a dicha glándula, distribución geográfica. En relación con los problemas infecciosos parece ser que la hepatitis viral es una causa contribuyente muy importante al desarrollo del carcinoma Hepático en el Hombre.

No obstante con todos estos criterios el diagnóstico no es facil ya que algunos de los pacientes mueren de cualquiera de los factores mencionados antes de haberseles practicado algún procedimiento para su detección y diagnóstico.

## GENERALIDADES SOBRE CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO.

### Conceptos etiológicos:

Aunque muchas teorías no han sido del todo aceptadas, ciertos atributos teóricos de posibles estímulos cancerígenos pueden ser deducidos de los datos epidemiológicos.

### CIRROSIS:

Parece ser que hay una relación entre cirrosis y cáncer Hepático, pero no causal, ya que ha sido posible ser estudiada experimentalmente. La cirrosis por si misma no es precancerosa, pero desde que una alta proporción de cánceres Hepáticos se desarrollan en Hígados cirróticos, dicha situación no puede ser ignorada. (30, 35), además algunos autores sugieren que la presencia de cirrosis en pacientes alcohólicos, es una predisposición para hepatomas. (15).

El carcinoma primario del Hígado tiene predilección por ciertos tipos de cirrosis, siendo ellas: La cirrosis Post-Hepática, Post-Necrótica y de tipo mixto, con muy baja incidencia en la de tipo nutricional. (13).

Según criterios del Gall, el 19 o/o de neoplasias hepáticas se halla asociada con cirrosis post hepática y un 16 o/o en Cirrosis post Necrótica. (23).

La asociación con cirrosis Post Necrótica es una consecuencia de Hepatitis crónica.

De acuerdo con varios estudios se ha llegado a la conclusión de que el antígeno Australiano juega un papel muy importante en la etiología de esta entidad clínica, ya que el mismo se ha encontrado

en pacientes portadores quienes a largo plazo desarrollan hepatitis crónica y secundariamente Hepatoma. (9). En apoyo de lo anterior tenemos que el carcinoma Hepatoceleular a menudo se asocia a cirrosis Post Necrótica, la cual es una consecuencia de una hepatitis crónica; de donde se han sacado conclusiones de que el antígeno australiano es la causa de esta patología en muchos pacientes infectados. (36, 38).

#### DESNUTRICION:

No parece jugar un papel importante en la etiología del cancer primario del Hígado, a pesar de que puede ser y es causa de cirrosis. Lo anterior se deduce también de los estudios realizados por Gall y otros. (30,23, 13).

#### ETILISMO:

El etanol es una causa común de cirrosis habiendo sido considerado un carcinogénico de potencial mediano. (30)

#### AGENTES BIOLOGICOS E INMUNOLOGICOS:

En Africa reportes recientes indican que algunas de las hepatitis virales pueden llevar a cirrosis muy similar a aquella en la cual se desarrolla carcinoma. (30).

Dichos reportes proporcionan datos acerca de la posible relación sobre la incidencia de antígeno australiano asociado a la hepatitis y alfa fetoproteínas en pacientes con carcinoma Hepático. (41,42,36)

Parece ser que la hepatitis viral es una causa contribuyente muy importante al carcinoma del Hígado en el hombre. (1).

#### AFINIDAD FAMILIAR:

Varios reportes indican que hay cierta relación de tipo familiar en algunos grupos sociales con respecto a Hepatitis, Cirrosis y Carcinoma Hepatoceleular. (24,9). Así también familias portadoras de alto riesgo con tendencia a carcinomas, tienen mayor predisposición

a desarrollar carcinoma Hepatoceleular. (19).

#### PARASITISMO:

La amplia infestación en China por Clonorchis Sinensis, ha llevado a demostrar formas específicas de cancer hepático principalmente de aquel proveniente de los conductos hepáticos. (30, 1, 15).

No ha podido ser demostrado que otros parásitos causen carcinoma hepático, con excepción de Opisthorchis viverrini y shistosomiasis, (22) que son incriminadas como productores de carcinoma hepatocelular en Tailandia.

#### CARCINOGENOS QUIMICOS:

El Hígado es un sitio importante del metabolismo y detoxificación de agentes químicos incluyendo una variedad de alimentos contaminantes y naturales.

Una variedad de sustancias químicas predisponen al carcinoma del Hígado siendo ellas: El Tetracloruro de Carbono, Nitrosamidas, thioacetamidas y la hemocromatosis. (22, 1, 30).

#### CARCINOGENOS NATURALES:

Los toxinas fúngicas de alimentos contaminados fueron sugeridas por Davidson en 1960; siendo estas las Aflatoxinas producidas por el Hongo Aspergillus Flava, las cuales se presentan como toxinas Hepatotóxicas que a largo plazo producirán Carcinoma Hepático. (1, 2, 30).

Esto se ha logrado comprobar experimentalmente en ratas a quienes se les administró la toxina en pequeñas cantidades por largo tiempo, produciéndose lesiones hepáticas quísticas similares a los quistes congénitos del Hígado los que posteriormente se tapizaron de células neoplásicas. En el hombre se observan tales cambios ocasionalmente, (8, 30) pero cuando ocurren en el hombre pueden en alguna oportunidad aparecer como carcinomas.

Se ha atribuído que la alta incidencia de carcinoma en Africa y Asia es debida a la contaminación de los alimentos por dicha toxina, principalmente el arroz y maíz, alimentos básicos de su alimentación. (8,30).

#### EPIDEMIOLOGIA:

Varios factores epidemiológicos han sido postulados como factores importantes para el desarrollo de carcinoma primario del Hígado, siendo ellos: Tipo de Nutrición, situación socio-económica, factores ambientales, distribución geográfica, parasitismo, alcoholismo y otras. (23, 15, 5, 1).

#### INCIDENCIA:

El carcinoma primario del Hígado es poco frecuente y constituye menos del 0.2 o/o de todas las neoplasias malignas del tracto Digestivo en los Estados Unidos de Norte América, siendo este considerando entre el diagnóstico diferencial de masas abdominales superiores en niños, ya que es más frecuente en el grupo pediátrico. Un 4 o/o de todas las malignidades hepáticas ocurren antes de los 10 años de edad.

El Carcinoma Primario del Hígado varía ampliamente en incidencia en las distintas partes del mundo, su frecuencia en relación a otros cánceres es de 1.2 o/o en Europa y 2.5 o/o en los Estados Unidos. En los países mencionados constituye el 0.2 o/o de todas las neoplasias malignas encontradas en autopsia.

Porcentajes mucho más altos han sido encontrados en Africa, las Filipinas, Indonesia, China y Japón. Entre ciertas tribus de Africa la ocurrencia de cancer del Hígado varía hasta un 30 a 50 o/o de todos los cánceres.

Las estadísticas de autopsia demuestran que en los países en los cuales la ocurrencia es baja, aproximadamente del 10 al 20 o/o se desarrollan en Hígados cirróticos, pero en aquellos en que la incidencia es alta, mas del 70 o/o de Hígados cirróticos presentan cambios malignos en grupos de pacientes de edad joven (22, 30, 42,

14). Además en ciudades en que la ocurrencia es baja este tipo de carcinoma se presenta en gente vieja; sugiriendo este hallazgo que un incremento en la longevidad juega un papel importante en su etiopatogénesis.

#### EDAD Y SEXO:

En la mayoría de reportes se encuentra predominio de hombres a mujeres aproximadamente en relación de 2:1; siendo el promedio de edad 55 años.

Puede observarse a cualquier edad, en la infancia y la niñez, desde el nacimiento hasta los 15 años. (33,20,22), siendo más frecuente en la sexta década de la vida.

#### PATOLOGIA: Clasificación:

Los carcinomas primarios del Hígado se clasifican básicamente en aquellos derivados de las células hepáticas y aquellos derivados de los conductos hepáticos.

Yamahiwa usó el término hepato o hepatocarcinoma y colangioma en 1911 para denotar el carcinoma proveniente de las células hepáticas y de los conductos hepáticos respectivamente. (30,32).

#### APARIENCIA MACROSCOPICA:

Depende de una variedad de factores tales como:

- I.— Tendencia a formar necrosis y hemorragia.
- II.— La estimulación de formación de colágeno.
- III.— La tendencia a extenderse como una sola masa simple o a formar múltiples nódulos discretos.

A esto hay que agregar la habilidad para formar bilis y la presencia o ausencia de cirrosis, la tendencia a crecer difusamente o a producir grandes o pequeños nódulos y la presencia o ausencia de cirrosis. Eggel clasifica macroscópicamente estas neoplasias de la

siguiente manera: MASIVA, NODULAR Y DIFUSA. (5,30, 32, 37).

Monnerett separa dos grandes grupos: forma primaria y secundaria.

Hannot y Gilbert lo clasifican en Nodular, masivo y cancer con cirrosis.

Ewing lo clasifica en cuatro grupos a saber: Adenoma solitario, Carcinoma primario masivo, Carcinoma múltiple y Carcinoma cirrótico.

Aschow, desde el punto de vista histológico lo clasifican en: Hepatocelular y colangiocelular.

Yamahiwa lo denomina Hepatoma y Colangioma respectivamente. (18).

De acuerdo a la clasificación de Eggel tenemos la: FORMA NODULAR

Incluye dos tercios de los casos, se caracteriza por nódulos múltiples, los cuales tienden a permanecer discretos pero no raramente se mezclan dentro de la sustancia hepática.

Las secciones de pequeños nódulos generalmente presentan tinción biliar. Los nódulos más grandes presentan necrosis y hemorragia.

#### FORMA MASIVA:

Se caracteriza por una masa tumoral grande la cual ocupa un lóbulo entero mas a menudo el derecho, generalmente con pequeños nódulos asociados.

#### FORMA DIFUSA:

Se caracteriza por la formación de nódulos tumorales minúsculos difusamente diseminados en cualquier parte del Hgado y

pueden envolverlo en un todo. (30).

Desde el punto de vista microscópico Edmonson lo clasifica de la siguiente manera:

TRABECULAR.

SINCITIAL.

ACINAR O VESICULAR.

PLEOMORFICO.

Algunos de estos tumores han sido clasificados como de tipo mixto.

Dentro de esta clasificación se incluyen los Hepatocarcinomas y Hepatoblastomas que ocurren en la niñez y la infancia; siendo mas frecuentes en estas últimas épocas de la vida los Hepatoblastomas.

Se cree que en la niñez el carcinoma hepático le sigue en frecuencia al Neuroblastoma y al tumor de Wilms. (30), siendo más afectado al igual que en el adulto el lóbulo derecho que el izquierdo. (20, 33, 17).

#### METASTASIS DEL CARCINOMA HEPATICO:

Las metástasis extrahepaticas tienden a ocurrir tempranamente, algunas de las cuales tienden a producir bilis. Dichas metástasis son a pulmón y huesos así como ganglios regionales. (30)

GEDDES, reporta una serie de pacientes de la región de Bantú, en los cuales encontró metástasis a pulmón en un 22 o/o de los casos aproximadamente. (14)

Las metástasis del carcinoma del Hgado hacia otros organos son realmente raras, debido probablemente a que el paciente muere antes de desarrollarlas, ya sea por la cirrosis asociada o el carcinoma que presenta. (6,11)

Hay que hacer notar que la poca frecuencia de metástasis en el carcinoma hepático se cree que es debido a alteración de las

relaciones vasculares dentro del Hígado como consecuencia de la cirrosis y de acuerdo al estadio de ésta el impedimento será de mayor o menor grado el cual representa un bloqueo a embolia neoplásica. Esta observación también podría explicar el porqué el Hígado cirrótico no es un medio favorable para el desarrollo de metástasis. (16)

El hepatoma tiende a causar invasión de los vasos sanguíneos principalmente el sistema venoso portal. Otras metástasis son principalmente a peritoneo, ganglios mesentéricos, intestino, corazón y cerebro. (22, 30). La obstrucción de conductos biliares es rara ocurriendo aproximadamente en un 20 o/o de los casos. (5)

#### SINTOMATOLOGIA Y DIAGNOSTICO:

Como se indicó la más frecuente asociación del carcinoma del Hígado es con la cirrosis (15,30)

Los síntomas y signos puede presentarse de muchas maneras tales como: fiebre de origen desconocido, trombosis venosa portal, hipoglicemia, eritropoyesis y peritonitis hemorrágica.

La ictericia raramente ocurre y si lo hace se debe a un hepatoma infiltrante ó a cirrosis sobre agregada, y menos comunmente a extensión del tumor dentro de los conductos mayores.

Otro de los síntomas predominantes es dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen generalmente de varios meses de evolución.

La pérdida de peso es también un síntoma común en un 50 o/o de los casos.

Los síntomas relacionados con cirrosis hepática tales como varices esofágicas e ictericia son poco frecuentes. Náuseas y vómitos están presentes ocasionalmente.

Entre los signos clínicos más frecuentes tenemos: Hepatomegalia a menudo nodular, Esplenomegalia, Matidez en hemitorax derecho a la puño percusión debido a la elevación del

hemidiafragma derecho; asimismo signos compatibles con cirrosis.

Entre los síntomas menos frecuentes tenemos: Dolores óseos por metástasis, hemorragia del tumor y shock. (22,21,37,34,20,15,14)

Otro de los síntomas que puede presentar el paciente con carcinoma son problemas respiratorios principalmente bronconeumonía, asimismo problemas de insuficiencia ventilatoria secundarias a derrame pleural mas localizado en el hemitorax derecho.

En resumen los síntomas aparecen cuando se desarrollan las complicaciones o cuando el cáncer está avanzado siendo la detección de hepatomegalia la clave del diagnóstico. (14)

#### HALLAZGOS RADIOLOGICOS:

Los hallazgos radiológicos encontrados en pacientes con hepatoma son: elevación del hemidiafragma derecho, atelectasia basal y derrame pleural, hepatomegalia, desplazamiento gástrico, desplazamiento de riñón derecho. Las calcificaciones hepáticas son raras.

#### HALLAZGOS ANGIOGRAFICOS:

Incluyen estrechamiento, desplazamiento y/o dilatación de la arteria hepática y shunt arterio venoso. (22)

#### DIAGNOSTICO:

El cáncer primario del Hígado debe de diferenciarse de otro sin número de entidades clínicas con las cuales se confunde facilmente, siendo algunas de ellas; tuberculosis hepática, cirrosis, amebiasis, cáncer secundario y hepatitis. (14)

Asimismo debe de diferenciarse del carcinoma esclerosante de los conductos biliares, aunque este es muy raro. (3)

Se debe de hacer mención que entre los diagnósticos diferenciales deben de ir incluidos los cánceres metastásicos dado que los que más frecuentemente metastatizan a Hígado son los provenientes de colon (sigmoides y recto.) (4)

El diagnóstico de hepatoma en general es difícil de hacer si es que no se piensa en él. (5)

En todo paciente cirrótico en quien se encuentre masa hepática deberá ser considerado como carcinoma hasta no demostrar lo contrario. (22)

La historia clínica del paciente en general dá datos muy difusos que orientan hacia un sin número de entidades clínicas por lo que se deberá hacer el diagnóstico con ayuda principalmente de pruebas de laboratorios entre las cuales se encuentran: La fosfatasa alcalina, retención de bromosulfotaleina y prueba de transaminasa glutamica oxalacetica(40)

#### FOSFATASA ALCALINA:

Es un sensible indicador de obstrucción biliar y una elevación de la misma conlleva signo de mal pronóstico.

#### TRANSAMINASA OXALACETICA:

Está presente en concentraciones relativamente altas en el Hígado y los niveles de esta enzima dan un índice de destrucción hepática por su liberación de las células dañadas.

La presencia de alfa feto proteínas en pacientes en quienes se sospecha hepatoma parece ser la primera prueba inmunológica específica para cáncer del mismo. (30,15,10,7)

Otras pruebas de laboratorio han consistido en medir enzimas séricas entre ellas glucosa 6 fosfato y fosfatasas séricas, asimismo se pueden realizar pruebas de tolerancia a la glucosa, exámenes de glicemia seriados durante el estudio del paciente con carcinoma hepático. (27)

En lo que respecta a la detección de alfa<sub>1</sub> feto proteínas se han presentado como un real índice de carcinoma primario del Hígado. (31,38,14,29). En algunos reportes se han encontrado positivities hasta un 65.4 o/o. (14)

Las alfa<sub>1</sub> feto proteínas también se encuentran elevadas tanto en infantes como en adultos con teratoma maligno, pero su presencia en otras enfermedades hepáticas parece desconocida. (12)

Cabe mencionar que los pacientes jóvenes tienen mayor tendencia a positividad de las mismas en comparación con los pacientes de edad más avanzada y la negativización que se observa con el tiempo aun no se ha podido explicar. (38)

Otros exámenes diagnósticos de ayuda son: Rastreo hepático realizado con Oro<sup>198</sup> asociado a fosfatasa alcalina dá diagnósticos tan seguros como un 93 o/o siempre que ambas pruebas se realicen juntas.

Se encuentran diagnósticos erróneos cuando hay cirrosis sobre agregada. (40)

#### CENTELLOGRAFIA:

Se realiza con I<sup>131</sup>rosa de bengala; las áreas que no toman el medio se consideran anormales.

Los exámenes anteriores ofrecen un sitio seguro para practicar bipsia hepática y asimismo ofrece un método simple para estimar la operabilidad del tumor. (5,30)

#### ARTERIOGRAFIA:

Se hace mediante cateterización de la arteria hepática o tronco celíaco (30)

#### PARACENTESIS:

Es de ayuda diagnóstica si el líquido tiene un aspecto hemorrágico,asimismo para estudios citológicos. (32)

## BIOPSIA HEPATICA:

Dicho procedimiento es de gran valor diagnóstico.

## PERITONEOSCOPIAS:

Con el objeto de ver extensión del tumor y tomar biopsia dirigida del area afectada.

## TRATAMIENTO:

En lo que respecta a tratamiento hay mucha discusión y los mismos son establecidos de acuerdo al grado de afección hepática es decir de acuerdo al estadio en que se encuentre dicho tumor.

Los pacientes con multiples metástasis son malos candidatos a cualesquiera de los tratamientos que a continuación se enumeran:

## CIRUGIA Y RADIACION

Son de poco valor práctico en manejo de estas neoplasias. (10)

La quimioterapia sistémica aun con las drogas mas efectivas a nuestro alcance es de valor limitado, las regresiones se esperan en una pequeña fracción de los casos.

Mas prometedora es la quimioterapia regional al Hígado con la cual se logran altas concentraciones de las drogas usadas. La toxicidad de las drogas usadas en esta forma es reducida y teoricamente se produce muy poca supresión hematopoyética. La droga usada con mayor frecuencia es el 5 fluoracilo a dosis de 500 mg. cada día por catorce días como mínimo y luego 250 mg. diarios de mantenimiento. Puede usarse pequeñas cantidades de Methotrexate.

Las complicaciones de dichos tratamientos dados en esta forma son simples y cuando la muerte ocurre es debido a lo avanzado del tumor. (10)

## RADIACION:

Se emplean aproximadamente 6000 rads por término de 6 a 8 semanas divididas en dosis fraccionadas, aunque con dicho tratamiento se corre el riezgo de dañar el tejido hepático normal, complicación que es mucho más grave que lograr la regresión del tumor en sí.

Asimismo se producen alteraciones en otros órganos abdominales tales como estómago, duodeno, colon ascendente, capsulas suprarrenales y riñón, afectándose las funciones de dichos órganos.

Los efectos sobre el colon transversal y riñones son los principales factores limitantes para irradiación de tumores hepáticos. (30)

El carcinoma hepatocelular no es radiocurable pero si se han observado sobrevividas hasta de 5 años controladas por radiación.

## CIRUGIA:

La mortalidad operatoria es de aproximadamente 33 o/o con un porcentaje de recurrencia de 39 o/o. Se deberá de tener pleno conocimiento de la anatomía segmentaria del Hígado para poder llevarse a cabo dicho procedimiento.

Los criterios que se deben tener presentes al operar son:

- a) Que la operación elegida cure o reseque en su totalidad el cáncer.
- b) Que la cantidad y calidad del tejido hepático restante pueda mantener la vida.
- c) Que la condición general del paciente pueda soportar la operación. Solo un 21 o/o de carcinomas son operables.

Contraindicaciones: Hígado cirrótico por su poco poder

regenerativo. (29,30)

#### PRONOSTICO:

El pronóstico es muy variable y dependerá del estadio en el cual se encuentre el carcinoma.

Un diagnóstico precoz de como resultado un mejor pronóstico en los pacientes afectados. Tal es el caso de los hepatoblastomas que si se diagnostican temprano pueden tener un alto índice de curabilidad.

En general el promedio de vida de los pacientes tratados con quimioterapia como con resección quirúrgica es de 2.8 meses a 4.9 meses.

Algunos pacientes a quien se les ha resecado completamente el tumor se ha observado sobrevida aproximadamente hasta de 27 meses.

5 años de sobre vida cae al 1 o/o en la mayoría de los casos. (22,30,33)

#### OTROS SINDROMES RAROS ASOCIADOS A CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO:

Hipoglicemias. (27)

Carcinoma hepático presentado como obstrucción de vías biliares. (15)

Osteoartropatia hipertrófica pulmonar. (28,21)

Disfibrinogenemias. (39)

POLICITEMIAS. (25)

#### OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objeto analizar los casos de carcinoma hepático diagnosticados en el Departamento de Patología. Dr. Carlos Martínez Durán del Hospital General "San Juan de Dios" de Guatemala y comparar resultados obtenidos con otros que se han reportado en otras latitudes.

Asimismo actualizar los diferentes conceptos que sobre el tema en mención se tienen.

## MATERIAL Y METODOS

Para llevar a cabo el presente trabajo se revisaron 82,007 exámenes quirúrgicos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "San Juan de Dios" de Guatemala, comprendidos de enero de 1,957 a enero de 1,972 habiéndose encontrado 85 casos de carcinoma hepático de los cuales se pudo obtener historia clínica en 50 de ellos y en los casos restantes se obtuvo el informe microscópico sin otros datos adicionales.

Los parámetros estudiados en los 50 casos con historia clínica conocida fueron los siguientes: edad, sexo, origen, residencia al iniciar los síntomas principales, exámenes diagnósticos y tratamiento. Los 35 casos en los cuales no se conoce la historia clínica solo serán analizados desde el punto de vista anatomopatológico.

## RESULTADOS Y DISCUSION

La edad y sexo de los 50 pacientes con carcinoma primario del Hígado se ilustran en el cuadro No. 1

CUADRO No. 1  
CARCINOMA DEL HIGADO: 85 CASOS.  
EDAD Y SEXO CONOCIDO EN 50 PACIENTES.

Decada	No. de Casos	o/o	Masculinos	o/o	Femeninos	o/o
0-10	1	2	0	0.0	1	100
11-20	8	16	5	62.50	3	37.50
21-30	6	12	4	66.66	2	33.33
31-40	4	8	0	0.0	4	100
41-50	9	18	5	55.55	4	44.44
51-60	10	20	4	40.00	6	60.00
61-70	8	16	3	37.50	5	62.50
71-80	3	6	2	66.66	1	100
<b>TOTAL:</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>—</b>	<b>27</b>	<b>—</b>

En el cuadro anterior se observa que el mayor número de casos estuvo comprendido entre edades de 40 a 60 años, dando un porcentaje de 38 o/o, seguido de un 16 o/o para los pacientes comprendidos entre las edades de 61 a 70 años y de 11 a 20 años respectivamente.

Estos datos son comparables con los observados en los distintos trabajos como los de Jewel, Pack, Ziegenfuss y Florin. (22,30,42,14)

La causa exacta por la cual el carcinoma se presenta a esta edad se desconoce, pero parece estar relacionado con factores de tipo nutricional tal como la observada en Africa, China, Indonesia y Japón, exposición a agentes químicos, problemas infecciosos hepáticos crónicos relacionados con la presencia de antígeno australiano, parasitismo y cirrosis. (1,22,15,2,36,8)

En cuanto al sexo se refiere, encontramos casi igualdad de 1 a 1 entre hombres y mujeres, en contraposición a los estudios reportados mundialmente que son de aproximadamente de 2 a 1. (33,20,22)

La diferencia en incidencia según el sexo también se desconoce pero se cree que va asociado al uso de alcohol y a los factores mencionados anteriormente.

Con respecto al origen y residencia en que se observaron los primeros síntomas los hallazgos se muestran en los cuadros No. 2 y 3.

CUADRO No. 2.

CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS;  
LUGAR DE ORIGEN DE LOS 50 PACIENTES CONOCIDOS.

LUGAR:	No. DE CASOS	PORCENTAJE:
Guatemala	16	32
Santa Rosa	1	2
Zacapa	1	2
Chimaltenango	1	2
Huehuetenango	1	2
San Marcos	1	2
Cobán	3	6
Cuilapa	1	2
Amatitlán	2	4
Jalapa	2	4
Antigua	3	6
Palencia	1	2
Totonicapán	2	4
Escuintla	2	4
Progreso	3	6
Mazatenango	2	4
Quezaltenango	1	2
Petén	1	2
Jutiapa	3	6
Taxisco	1	2
Belice	1	2
Puerto Barrios	1	2
<b>TOTAL:</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

CUADRO No. 3

**CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS  
LUGAR DE RESIDENCIA CONOCIDA EN 50 PACIENTES.**

LUGAR:	No. DE CASOS:	PORCENTAJE
Guatemala	42	84
Cobán	2	4
Chiquimula	1	2
Progreso	1	2
Mazatenango	1	2
Petén	1	2
Jutiapa	1	2
Puerto Barrios	1	2
<b>TOTAL:</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

El 100 o/o tuvieron como origen la república de Guatemala, incluyendo los distintos departamentos.

Analizando el lugar de residencia de los pacientes el 84 o/o residían en la ciudad capital de Guatemala, posiblemente porque estos pacientes estando en la capital acuden con mayor frecuencia a centros hospitalarios.

El resto de pacientes (16 o/o) proceden de los distintos departamentos de la república.

La ocupación de nuestros 50 pacientes se presenta en el cuadro No. 4.

CUADRO No. 4.

**CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS.  
OCUPACION CONOCIDA EN 50 PACIENTES.**

OCUPACION:	No. DE CASOS:	PORCENTAJE:
Oficios domésticos	25	50
Agricultor	6	12
Comerciante	3	6
Mecánico	3	6
Estudiante	4	8
Albañil	4	8
Zapatero	2	4
Oficinista	1	2
Panificador	1	2
Ninguno	1	2
<b>TOTAL:</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

El análisis del cuadro anterior indica que el 50 o/o de los pacientes se dedicaban a oficios domésticos siguiendo en frecuencia agricultores en un 12 o/o.

A este respecto en los distintos estudios realizados no se hace mención a ocupación debido a que la mayor parte de investigaciones se han llevado a cabo unicamente en regiones de alta incidencia como son Asia y Africa. Sin embargo se presume que el carcinoma hepático en estas latitudes ocurre más frecuentemente en personas de recursos socio-económicos bajos y por ende con profesiones no liberales.

En Centro América no se ha llevado a cabo ningún trabajo de este tipo dado que ha sido considerado como una región de baja incidencia.

No obstante nosotros creemos que en nuestros casos ha habido factores predisponentes como son la malnutrición protéico calórica crónica, el Etilismo el que a largo plazo lleva a cirrosis y esta a carcinoma hepático; tal como se reporta en países de alta incidencia en los cuales hasta un 50 y 70 o/o de carcinomas de desarrollan en Hígados cirróticos. (30,35,5). Debe de quedar claro que en nuestros pacientes estudiados no se obtuvo datos en lo que respecta a hábitos lo cual llevaría a dar una idea de los posibles factores asociados a carcinoma hepático.

Los primeros síntomas reportados por el paciente en el momento de consultar se describen en el cuadro No. 5.

**CUADRO No. 5.**  
**CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS.**  
**SINTOMAS PRINCIPALES CONOCIDOS EN 50 CASOS.**

SINTOMAS:	No. DE CASOS:	PORCENTAJE:
Dolor abdominal	50	100
Masa abdominal	40	80
Nausea y vómitos	8	16
Flatulencia	1	2
Edemas de miembros	6	12
Ictericia	6	12
Tos	1	2
Disfonía	1	2
Anorexia y pérdida de peso	14	28
Fiebre	3	6

Como puede observarse el dolor abdominal ocurrió en un 100 o/o de nuestros casos, siguiéndole en orden masa abdominal en un 80 o/o. Estos hallazgos son comparables con todos los reportes revisados. (22,30,14). En algunos pacientes el dolor abdominal fue la única sintomatología por la cual consultó al hospital.

Otros síntomas tales como edema de miembros, ictericia y perdida de peso fueron también frecuentes, siendo dichos porcentajes de 12, 12 y 28 o/o respectivamente. Nausea y vómitos se presentaron en un 16 o/o de los casos.

Los hallazgos al examen físico se describen en el cuadro No. 6.

**CUADRO No. 6.**  
**CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS.**  
**SIGNOS PRINCIPALES CONOCIDOS EN 50 CASOS.**

SIGNOS:	No. DE CASOS:	PORCENTAJE:
Masa abdominal	40	80
Ascitis	4	8
Ictericia	6	12
Fiebre	3	6
Edemas	6	12

Como hallazgos al examen físico se encontraron signos clínicos

de cirrosis en un gran porcentaje de los casos y como anteriormente se había mencionado se encontró masa abdominal en un 80 o/o, Ictericia y edemas en un 12 o/o de los casos, ascitis en un 8 o/o y fiebre en 6 o/o.

Los síntomas y signos como se podrá observar con muy difusos para carcinoma hepático, pero con ayuda del laboratorio el diagnóstico puede ser muy sugestivo.

En lo que respecta al tiempo de evolución de los 50 casos con historia clínica conocida, 94 o/o de los mismos presentaron sintomatología como la ya descrita de menos de un año de duración y únicamente un 6 o/o acusaban sintomatología de mas de un año de evolución.

**HALLAZGOS DE LABORATORIO**

De los 50 casos estudiados, 23 (46 o/o) de ellos tuvieron niveles de hemoglobina entre 5.5 y 11.5 gms; el resto estuvieron dentro de límites normales.

En lo que respecta a velocidad de sedimentación únicamente fueron reportadas 26 de los 50 casos, estando dicha sedimentación entre 41 y 80 mm/h lo que comprende un 52 o/o del porcentaje total; en 7 casos (14 o/o) se reportó sedimentación por arriba de 100 mm/h. y en 9 casos (18 o/o) estuvo por debajo de 40 mm/h.

**PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO:**

**BILIRRUBINAS:**

Únicamente se encontraron alteradas en 7 de los 50 pacientes (14 o/o) oscilando los valores obtenidos en dichos pacientes entre 1.5 a 7mgs. o/o de las bilirrubinas totales, siendo la máxima elevación a expensas de la bilirrubina directa.

**TRANSAMINASAS:**

Se encontraron elevadas en 20 casos (40 o/o), siendo el 25 o/o a

expensas de la transaminasa oxalacética y el 15 o/o de la pirúvica; los valores máximos y mínimos respectivamente fueron 570 y 40.

#### BROMOSULFONTALEINA:

Solamente fue realizada en 16 pacientes de los 50 estudiados lo que corresponde a un 32 o/o, habiéndose encontrado retención de más del 5 o/o de los pacientes (93.75 o/o). El máximo valor encontrado fue de 45 y el mínimo de 7 o/o de retención.

#### TIEMPO DE PROTROMBINA:

De los pacientes estudiados a 34 se les practicó tiempo de protrombina (68 o/o) de los cuales 20 casos (58.82 o/o) tenían tiempo de protrombina dentro de límites normales, el resto osciló entre 14 a 25 segundos.

#### FOSFATASA ALCALINA:

Se realizó únicamente en 23 de los 50 pacientes (46 o/o), encontrándose elevada en 15 de los 23 pacientes entre valores de 4.8 y 17 unidades, lo que corresponde a un 65.21 o/o.

Todo lo anterior indica que la fosfatasa alcalina y la bromosulfontaleina son las pruebas de laboratorio más fidedignas como ayuda para el diagnóstico de carcinoma primario del Hígado.

En el cuadro No. 7 se ilustran los hallazgos radiológicos de nuestros pacientes con carcinoma hepático.

**CUADRO No. 7.  
CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS.  
HALLAZGOS RADIOLOGICOS.**

TIPO DE EXAMEN:	No. DE CASOS:	PORCENTAJE:
S G D	24	48
Rayos X Torax	8	16
Colangiograma	11	22
Pielograma	1	2
Enema de Bario	1	2
Placa simple de Abdomen	1	2

En 46 de los 50 pacientes estudiados se efectuaron varios estudios radiológicos: en lo que respecta a series gastroduodenales se realizaron en 24 pacientes, encontrando Patología únicamente en 4 siendo estas: un caso de hernia diafragmática, un caso de pólipo gástrico y 2 casos de úlcera gástrica.

Se encontraron 8 informes radiológicos de torax, en tres de ellos se reportaron lesiones sugestivas de metástasis, en 3 derrame pleural derecho y en 2 casos elevación del hemidiafragma derecho; tal como se ha encontrado en otras series estudiadas. (22)

Colangiogramas fueron hechos en 11 pacientes, siendo 3 de ellos patológicos para: 2 casos de vesícula excluida y un caso de litiasis vesicular. El resto de rayos X tomados fueron normales.

Como se puede notar los estudios radiológicos de torax fueron practicados en muy pocos pacientes (16 o/o), con lo cual no puede tenerse parámetros para investigar la incidencia de metástasis.

Los procedimientos diagnósticos efectuados en nuestros casos se muestran en el cuadro No. 8.

**CUADRO No. 8.**

**CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS.  
PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS CONOCIDOS EN 50 CASOS.**

TIPO:	No. DE CASOS:	PORCENTAJE:
Biopsia hepática	43	86
Peritoneoscopias	11	22
Laparotomías	18	36

El primero y principal procedimiento fue la biopsia hepática, que se efectuó en 46 de los 50 casos dando un porcentaje de 86, lo cual constituye uno de los procedimientos más factibles de realizar y con grandes posibilidades diagnósticas.

En los restantes 35 casos sin historia clínica conocida el diagnóstico se hizo por biopsia hepática pero no especificándose si fue por laparotomía, peritoneoscopia o toma percutánea, dado que en los mismos como se mencionó anteriormente no se encontró historia clínica.

Asimismo se realizaron laparotomías exploradoras en 18 casos (36 o/o), peritoneoscopías en 11 (22 o/o) y en 2 casos el diagnóstico se hizo en autopsia.

En cuanto a la biopsia, se estableció el diagnóstico en 100o/o de los casos.

En las peritoneoscopías realizadas se tomó biopsia del sitio de la lesión y se confirmó diagnóstico.

El seguimiento posterior de estos pacientes fue imposible dado que pidieron su egreso.

Se debe hacer mención a otros procedimientos y los cuales no fueron realizados como son el centellograma hepático, con el cual se puede obtener información acerca de la extensión del tumor y el sitio ideal para efectuar la biopsia hepática.

Este procedimiento es asimismo un medio diagnóstico tan seguro en un 93 o/o si se complementa con la prueba de fosfatasa alcalina. (40)

Otros procedimientos diagnósticos y que aun no se realizan como rutina o están en fase de poder ser realizados con la arteriografía y prueba de alfa1 feto proteínas.

#### PARACENTESIS:

En nuestros casos no hubo reportes de que fuera realizada, a pesar de que la misma aporta información adicional para confirmar el carcinoma hepático.

En lo que a tratamiento se refiere se resume en el cuadro No. 9.

#### CUADRO No. 9.

#### CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS: TRATAMIENTO CONOCIDO EN 50 CASOS.

TIPO:	No. DE CASOS:	PORCENTAJE:
Radioterapia	3	6
Radioterapia y Quimioterapia	1	2
Paliativo	el resto.	

Como puede verse unicamente 4 del total de 50 pacientes recibieron tratamiento.

Radioterapia en 3 (16 o/o) y radioterapia con quimioterapia en un caso (2 o/o).

En ninguno de los casos anteriores se pudo observar evolución satisfactoria. La Cirugía no fue aplicada a ninguno de ellos, en comparación con otros estudios realizados en los Estados Unidos y regiones de Africa y Asia en donde la cirugía adquiere prioridad sobre cualquier otro tipo de tratamiento. (26,30)

Acerca de la Quimioterapia sistémica practicamente se ha abandonado dadas las complicaciones hematológicas que produce, se ha utilizado unicamente la Quimioterapia regional dado que la misma tiene poco o casi ningún efecto sobre el sistema hematopoyético. (10)

La Quimioterapia regional y la intervención quirúrgica es la mejor asociación del tratamiento siempre y cuando no hallá evidencia clínica, ni de laboratorio de metástasis. Asimismo que las condiciones generales del paciente sean más o menos satisfactorias. (26)

La radiación practicamente no se hace ya que las complicaciones son mayores que sus beneficios, siendo dichas complicaciones: Nefritis por radiación, Colitis, Mucocitis, Diarrea y

El cuadro siguiente muestra la frecuencia obtenida de los diferentes tipos histológicos y su porcentaje.

CUADRO No. 10.

**CARCINOMA PRIMARIO DEL HIGADO: 85 CASOS.  
CLASIFICACION HISTOLOGIA DE ACUERDO CON EDMONSON.**

TIPO:	No. DE CASOS:	PORCENTAJE:
<b>TRABECULAR</b>		
Bien diferenciado	20	23.53
Moderadamente diferenciado	22	25.88
Pobrememente diferenciado	7	8.4
<b>ACINAR</b>		
	31	36.47
<b>SINCITIAL</b>		
	1	1.17
<b>COMPLETAMENTE ATIPICO</b>		
	4	4.70

Del cuadro anterior se deduce que el carcinoma hepatocelular en su variedad trabecular es el más frecuentemente encontrado, en un porcentaje de 57.81, siguiendole en su orden el tipo Acinar o vesicular en un 36.47 o/o, el resto de tipos histológicos fue menos frecuente.

El carcinoma hepatocelular con sus distintas variedades histológicas no parece guardar ninguna relación con el pronóstico, ocupación, edad y origen de nuestros pacientes estudiados, de donde se deduce que a cualquier edad y en cualquier paciente afectado de dicha entidad patológica, pueden presentarse uno u otro de los tipos histológicos siempre predominando como puede deducirse del cuadro No. 10 la variedad Trabecular.

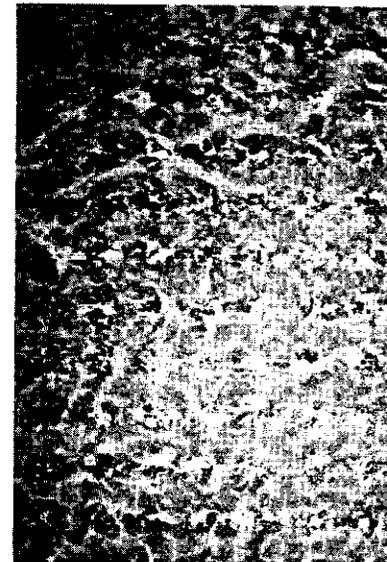


FIGURA No. 1

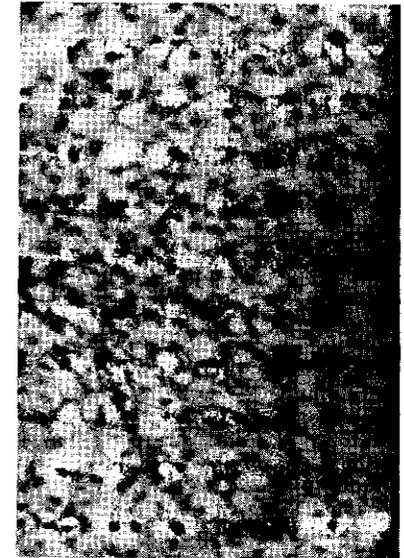


FIGURA No. 2

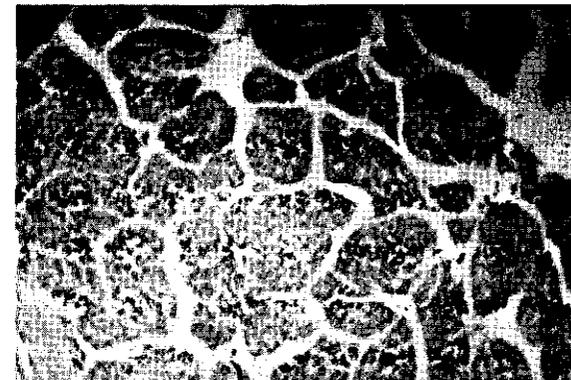


FIGURA No. 3

**CARCINOMA HEPATOCELULAR: Clasificación histológica**

Fig. No. 1 TRABECULAR BIEN DIFERENCIADO

Fig. No. 2 TIPO VESICULAR

Fig. No. 3 TIPO SINCITIAL

## RESUMEN

Durante el período de 15 años (1957-1972) se han diagnosticado en el Departamento de Patología Dr. Carlos Martínez Durán del Hospital General "San Juan de Dios", 85 casos de carcinoma primario del Hígado.

En 50 casos se analizaron diferentes aspectos clínicos basados en los registros médicos.

En nuestros casos la mayoría de pacientes fueron del sexo femenino (54 o/o) y el 62 o/o del total estaban por arriba de los 40 años.

El motivo principal de la consulta fue dolor abdominal en 100 o/o de los casos, la mayor parte de nuestros pacientes fueron de oficios domésticos y agricultores. No se estableció la existencia de una relación definida en algún tipo de ocupación.

El diagnóstico fue establecido por dos estudios importantes, Biopsia Hepática y Fosfatasa alcalina.

Del tratamiento efectuado no pueden sacarse mayores conclusiones dado que únicamente les fue practicado a cuatro pacientes y por otra parte la evolución clínica de los mismos no pudo ser seguida dado que los pacientes pidieron su egreso.

De los 50 casos conocidos hubo lesiones sugestivas de metástasis a pulmón por rayos X de Torax en tres de los mismos.

El tipo histológico de carcinoma mas frecuente fue el trabecular con sus distintas variaciones.

De los 35 pacientes en quienes no se encontraron datos por historia clínica fueron dejados unicamente dentro de la clasificación histológica.

En ninguno de nuestros casos estudiados pudo correlacionarse si hubo o no cirrosis dado que a la mayor parte de los mismos no se les practicó autopsia, sino unicamente fue la biopsia hepática el procedimiento técnico para su detección y confirmación. Por consiguiente no pudo llevarse la investigación al respecto.

## CONCLUSIONES.

1. El Carcinoma Primario del Hígado tiene baja incidencia en nuestro medio, aproximadamente menos del 1 o/o de todos los informes de autopsias realizadas presentandose con casi igual frecuencia entre ambos sexos y la edad por arriba de los 40 años.
2. Su etiología se halla asociada a: Factores ambientales, distribución geográfica, tipo de nutrición, cancerígenos naturales y químicos, asimismo infecciones crónicas del Hígado, etilismo y cirrosis.
3. El síntoma principal del carcinoma Hepático es el dolor abdominal en 100 o/o de nuestro estudio, acompañado de masa abdominal, edemas, ascitis y signos compatibles con cirrosis hepática.
4. Todo paciente que se encuentre por arriba de la cuarta década, con hallazgos clínicos de cirrosis y quien presente masa abdominal, tiene carcinoma Hepático mientras no se demuestre lo contrario; especialmente si presenta ascitis la cual no ha respondido al tratamiento médico.
5. Los procedimientos diagnósticos empleados fueron los de uso frecuente e indispensable, siendo los principales: Biopsia hepática y prueba de fosfatasa alcalina.
6. Todo paciente con masa abdominal palpable, en quienes se encuentren pruebas de coagulación dentro de límites normales, se le deberá practicar biopsia hepática y de ser posible peritoneoscopia.
7. La radiación continua siendo de uso discutido dadas las

complicaciones que produce.

8. La cirrosis consecuencia de infecciones virales crónicas estimulan el crecimiento de neoplasias primarias del Hígado.
9. El tratamiento efectuado en nuestros casos fue unicamente a base de quimioterapia y radiación.
10. Para elegir el tratamiento deberá de tomarse en cuenta los siguientes factores:
  - a) Estadío del cancer hepático.
  - b) Localización de la neoplasia.
  - c) Presencia o ausencia de metástasis.
  - d) Estado general del paciente.
  - e) Cantidad de tejido no afectado, capaz de llevar a cabo las funciones hepáticas.
11. La toma de biopsia se deberá de practicar de acuerdo con las técnicas descritas, para así poder tener alto grado de positividad tal como sucedió en nuestros casos.
12. El diagnóstico precoz tanto en adultos como en niños implica beneficios en el pronóstico de la enfermedad.
13. La sobrevida en 5 años continua siendo menor al 10/o.
14. No pudo establecerse la relación que existe entre cirrosis y hepatoma por las siguientes razones:
  - 1) Porque los pacientes fueron dados de alta previo a su defunción.
  - 2) No se les practicó autopsia a la mayoría de los mismos.
  - 3) En las biopsias hepáticas se observó unicamente tejido neoplásico.
  - 4) No se tomó biopsia de otro sitio del hígado para investigar cirrosis.

## RECOMENDACIONES

1. Efectuar un estudio similar en los otros centros hospitalarios, públicos y privados del país para conocer la incidencia real de esta neoplasia.
2. Investigar la relación que guarda la cirrosis con carcinoma hepático en nuestro medio.
3. En un paciente en quien se sospeche carcinoma primario del hígado se recomienda realizar los exámenes siguientes para hacer el diagnóstico:  
Fosfatasa Alcalina, B.S.T., Tiempo de Protrombina y cuando sea posible efectuar detección de alfa<sub>1</sub> feto proteínas, dado que según nuevos descubrimientos son casi específicos para carcinoma primario del Hígado.
4. Efectuar con mucho mas regularidad paracentesis diagnósticas.
5. Deberá de practicarse centellografía en pacientes en quienes se sospeche dicha entidad patológica ya que la misma confirmará el diagnóstico y dará información acerca del sitio en el cual se deberá practicar la biopsia hepática.
6. Los pacientes con neoplasia hepática deberán tener exámenes de rutina de Rayos X de torax y series gastroduodenales.
7. Estudios mas especializados como es la arteriografía hepática o celíaca estan indicados para establecer el grado de invasión local.
8. El tratamiento con quimioterapia regional debería de ser preconizado para evaluar sus beneficios en nuestro medio, dado

que sus complicaciones son menos frecuentes que la quimioterapia sistémica.

9. La radioterapia no deberá ser utilizada como rutina ya que las complicaciones que produce a largo plazo son mas perjudiciales que beneficiosas.
10. Hacer énfasis en el personal médico para que se obtengan historias clínicas mas completas, para que con esto no pasen desapercibidos muchos de los factores desencadenantes en este tipo de neoplasia.
11. Deberá de practicarse necropsia a todo paciente en quien se sospeche hepatoma para estudiar la incidencia real entre cirrosis y carcinoma primario del Hígado. En caso de haberseles practicado laparatomías o peritoneoscopías se debe hacer una descripción detallada del órgano en mención y de ser posible tomar biopsia no solo del area afectada macroscópicamente sino también de la no afectada, para detectar con esta forma cambios incipientes anaplásicos o cirrosis sobreagregada.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Aetiology of the liver cancer. Br. Med. J. 1:261-262, Jan. 1972.
- 2.— Alpert, M. E. Mycotoxins. A possible cause of primary carcinoma of the liver Amer. J. Med. 46:325-329, March 1968.
- 3.— Alteimer, W. A. et al. Sclerosing carcinoma of the intrahepatic (hiliar) bile ducts. Surgery 60:191-200, 1966.
- 4.— Bengmark, J. The natural History of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastasis from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer 23:198-202, Jan. 1969.
- 5.— Beiler, E. U. et al. Liver scanning as a method for detecting primary liver cancer. Report on 100 cases. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 115:709-716. Aug. 1972.
- 6.— Bohrer, S. P. Generalizations about hepatoma metastasis. JAMA 220:1618, Jun. 1972.
- 7.— Chayvialle, J. A. P., et al. Radio inmuno assay of alpha feto-protein human plasma. Lancet 1:1335 Jun. 1973.
- 8.— Cruickshank, A. H. et al. Malignancy in natural and experimental hepatic cysts: experiments with aflatoxin in rats and the malignant transformation of cysts in human liver. J. Pathol. 104:185-190 Jul. 1971.
- 9.— Denison, E. K. et al. Familial hepatoma with hepatitis associated antigen. Ann. Int. Med. 74:391-394, March 1971.
- 10.— Donegan, W. L. Prolongued continuous hepatic infusion.

Results with fluoracil for primary and metastatic cancer in the liver. Arch. Surg. (Chicago) 99:149-157, Aug. 1969.

11.— Fisher, E. R. et al. Rarity of hepatic metastasis in cirrhosis a misconception. JAMA 174:366-369, 1960.

12.— Florin, Alejo and Arana Roberto M. Alpha feto protein and antialpha feto protein in acute viral hepatitis. Brit. Med. J. 2:94-95 April, 1973.

13.— Gall, E. A. Primary and metastatic carcinoma of the liver: relationships to hepatic cirrhosis. Arch. Path. (Chicago) 70:226-232, 1960.

14.— Geddes, E. W. et al. Differential diagnosis of primary malignant hepatoma in 569 Bantu mineworkers. Cancer 31:1216-1221 May, 1973.

15.— Gerdson, C. D. et al. Hepatoma presenting as extrahepatic biliary obstruction. Report of a case. Amer. J. Dig. Dis. 14:42-47 Jan. 1969.

16.— Golstein, M. J. Metastasis in the cirrhotic liver. New Eng. J. Med. 281:221 July, 1969.

17.— Gonzalez Crussi, F. et al. Structure of a hepatoblastoma of pure epithelial type. Cancer 29:1272-1280 May, 1972.

18.— Guillen Saenz, Jacinto. Hepatoma. Revisión de 10 casos. Tesis. Med. Cir. Guatemala Univ. de San Carlos, Fac. de CC. M. N. Junio 1962.

19.— Hagstrom, R. M. et al. Family cancer among cases of primary liver cancer. Cancer. 29:1264-1267. May 1972.

20.— Ishak, K.G. et al. Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood. Cancer 20:396-422. 1967.

21.— Jeffries, Graham H. Diseases of the hepatic system; diseases of

the liver IN: Beeson, Paul B. and McDermott, Nalsh. Eds. Cecil-Loeb textbook of medicine. 13th ed. Philadelphia, W. B. Saunders 1971. pp. 1377-1404.

22.— Jewel, K. L. Primary carcinoma of the liver: clinical and radiologic manifestations. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 113:84-91 Sep. 1971.

23.— Jordan, S. W. Carcinoma of the liver. Hum. Path. 2:533-534. Dec. 1971.

24.— Joske, R. A. et al. Familial active chronic hepatitis with hepatocellular carcinoma. Report of a case. Gastroenterology 62:441-444. March 1972.

25.— Kan, Y. W. et al. Further observations on polycythemia in hepatocellular carcinoma. Blood 18:592-598. 1961.

26.— Mc. Bride, C. M. et al. Cancer of the right lobe of the liver: a variety of operative procedures. Arch. Surg. 105:289-296. Aug. 1972.

27.— Mc. Fadzean, A. J. et al. Further observations on hypoglycaemia in hepatocellular carcinoma. Amer. J. Med. 47:220-235. Aug. 1969.

28.— Morgan, A. G. et al. A new syndrome associated with hepatocellular carcinoma Gastroenterology 63:340-345. Aug. 1972.

29.— Muñoz, J. R. et al. Alpha-feto protein in hepatomas, neoplasm, and others illnesses. Lancet 1:850-851, April. 1972.

30.— Pack, George T. and Islami, Abdol H. Eds. Tumors of the liver. Heidelberg Berlin. Springer-Verlag, 1970. 306p. (Recent Results in Cancer Research Vol. 26.)

31.— Purves, L. R. et al. Serum alpha feto-protein. I. immunodiffusion and immunoassay results in cases of primary cancer of the liver. S. Afr. Med. J. 42:1138-1141, Nov. 1968.

- 32.— Robbins, Stanley L. Tratado de patología. Trad. al español por Homero Vela Treviño. 3a. Ed. México, Editorial Interamericana, 1968 pp. 838-840.
- 33.— Sethi, Al. S. et al. Hepatoma in childhood. Report of two cases. Indian J. Pediat. 35:140-143, March. 1968.
- 34.— Shapiro, Robert H. and gabini, James J. Abdominal pain, ascitis and chronic liver disease. New Eng. J. Med 288:1230. 1973.
- 35.— Smith, J. B. et al. Viral hepatitis, post necrotic cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Lancet 2:953. 1969.
- 36.— Sutnick, A. I. et al. Australian antigen: a genetic basis for chronic liver disease. Ann. Int. Med. 74:442. March. 1971.
- 37.— Tisdale, William A. and Isselbacher, Kur J. Carcinoma primario del hígado. IN: Harrison, T. R. Medicina interna. Traducido al español por Carolina Amor de Fournier. 4a. Ed. México. La Prensa Médica Mexicana, 1973. p. 1744.
- 38.— Vogel, C. L. et al. Hepatitis associated antigen in Uganda patients with hepatocellular carcinoma. Lancet 2:621-624. March, 1970.
- 39.— Von Felteen, A. et al. Dysfibrinogenemia in a patient with primary hepatoma. First observation of an acquired abnormality of fibrin monomer agregation. New Eng. J. Med. 280:405-409. Feb. 1969.
- 40.— Wilson, F. E. et al. Detection of hepatic neoplasm. Hepatic scanning combinal with liver funtion studies. JAMA 209:676-679. Aug. 1969.
- 41.— Wolsh, J. D. et al. Hepatitis associated antigen in hepatoma in South Vietnam. Lancet 1:592. March 1972.
- 42.— Ziegenfuss, J. F. Inmunotherapy for australian antigen-associated hepatoma. Lancet 1:1365. Jun. 1973.

BR. Marco Antonio Quezada Díaz

Dr. Bernardo Lou Franco  
Asesor

Dr. Federico Castro Maldonado  
Revisor

Dr. Julio de León M.  
Director de Fase III

Dr. Francisco Sáenz Bran  
Secretario

Dr. Carlos Armando Soto  
Decano