

# TUMORES MALIGNOS PRIMARIOS DEL HIGADO

Dr. JAIME DE LA HOZ DE LA HOZ\*

Dr. JORGE BRIEVA M.\*\*

Dr. JOSE J. ARIAS A.\*\*\*

Dr. PEDRO E. MORALES M. \*\*\*

## RESUMEN

Treinta y seis tumores malignos primarios del hígado fueron seleccionados de protocolos de patología en un período de 20 años. Los hepatomas continúan siendo bastante raros en el mundo occidental. Existen regiones del Africa y Asia en que es endémico. Aunque en la mayoría de los pacientes la consulta es debida a dolor y masa abdominal por crecimiento del tumor, gracias a los adelantos recientes en los métodos diagnósticos, pequeños tumores están siendo cada vez más diagnosticados.

La detección temprana en individuos de alto riesgo se obtiene mucho mejor con determinaciones de AFP y ultrasonografía hepática. El TAC y la arteriografía selectiva son de mucho valor en definir la anatomía y reseabilidad del tumor. El porcentaje de sobrevida a los cinco años es del 20%

La resección hepática es el único tratamiento curativo. Métodos paliativos lo constituyen la quimioterapia, la hipertermia regional y los rayos laser.

## INTRODUCCION

Los tumores malignos primarios del hígado son considerados altamente agresivos, con un pronóstico de pocos meses de sobrevida desde el diagnóstico (50). Es uno de los tumores más comunes en Asia (56) y en Africa (2, 26), y su incidencia ha aumentado en todo el mundo. Hay regiones en donde se considera endémico. Debido a que en ocasiones está asociado con enfermedad hepática crónica, como cirrosis o hepatitis crónica, los resultados del tratamiento quirúrgico, están aún lejos de ser satisfactorios. Sin embargo, tanto en adultos como en niños, en algunas oportunidades, es curable (1, 16).

En años recientes, no obstante, avances en el diagnóstico del cáncer hepatocelular (C.H) han sido notorios, lográndose hacerlo muy tempranamente, gracias a las determinaciones de marcadores tumorales, como la Alfa-fetoproteína en grupos de alto riesgo, lo cual ha permitido identificar

---

\* Profesor Asociado y Director. Departamento de Cirugía.

\*\* Residente 3er año Departamento de Cirugía.

\*\*\* Residente 3er año Departamento de Patología.

la enfermedad en estado subclínico. La **alfafetoproteína** no sólo ayuda al diagnóstico, también permite el seguimiento de los casos que han recibido resección, ya que se normaliza después de ésta y se eleva en caso de recidiva.

La biopsia con aguja directa o por medio de laparoscopia; la arteriografía selectiva, el ultrasonido y la tomografía computarizada, son procedimientos de escogencia para localización y estudio histológico del tumor.

Cirrosis hepática, hepatitis B, aflatoxinas, hemocromatosis, deficiencia de **alfa 1** antitripsina, anticonceptivos orales por tiempo prolongado y varios agentes químicos, son considerados como posibles causas etiológicas.

Después de los pioneros trabajos de Pack (45) Lortat-Jacob (34) y Quattlebaum (48), y los más recientes estudios de la anatomía funcional hepática (9), además de la experiencia cada vez más abundante, en intervenciones sobre el parénquima hepático como consecuencias del trauma, la resección segmentaria hepática ha quedado firmemente establecida, tanto para los casos de emergencia como para la cirugía electiva, con la razonable espera de que el paciente sobrevivirá a la operación y al curso post-operatorio. Todo esto ha contribuido a que los cirujanos, en años recientes, sean más agresivos ante la presencia de un tumor bien localizado en el parénquima hepático.

Sin embargo, se observa aún cierta reticencia a la resección amplia del parénquima hepático por tumores sólidos, debido probablemente a la rareza de ellos en determinadas latitudes lo que ocasiona una expe-

riencia individual muy limitada. Pero debe quedar aquí bien subrayado, que el único tratamiento efectivo posible, es la resección quirúrgica.

Para pacientes con tumores no resecables han surgido nuevas técnicas de paliación como criocirugía, hipertemia local, tratamiento con laser, ligadura de la arteria hepática, embolización (42) y quimioterapia sistémica o por infusión (12).

Aunque los estudios selectivos con **alfafetoproteína**, en China y la estrecha monitoría en el Japón, en pacientes con enfermedad hepática crónica, permiten la detección de un número grande de tumores pequeños en estado subclínico, la mayor parte de los pacientes del mundo occidental, continúan siendo estudiados muy tardíamente y en condiciones de inoperabilidad. El número de tumores resecables es pequeño, el porcentaje oscila entre el 9%

Las razones son muy numerosas, pero quizás la más importante es la rapidez con que la enfermedad se difunde. En otras situaciones, por el contrario, la lesión es vista en forma temprana, pero el paciente no puede ser tratado quirúrgicamente, por lo avanzado de la cirrosis.

No están aquí incluidos los tumores metastásicos del hígado que tienen ocurrencia aproximadamente en el 40% a 50% de los pacientes con cáncer.

La intención es revisar el estado actual de los tumores malignos primarios del hígado, consignando los factores epidemiológicos, que puedan influir en su aparición, correlacionándolos con las posibles causas etiológicas más aceptadas, sus signos y

síntomas clínicos, la importancia de la determinación de los marcadores tumorales, los más modernos métodos diagnósticos de imágenes, la importancia de la resección hepática, su pronóstico y los procedimientos paliativos actualmente en uso.

## MATERIALES Y METODOS

Se revisaron 5.870 protocolos de autopsia del archivo del Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, entre el 1o. de enero de 1966 y el 31 de diciembre de 1985, para un total de 20 años.

En los casos de tumores malignos primarios del hígado se procesaron los datos clínicos de edad, sexo, antecedentes, síntomas y signos, métodos diagnósticos utilizados y anatomía patológica.

El estudio anatomopatológico se hizo con base en la descripción macroscópica hecha por los prosectores en el momento de la autopsia, del análisis del material fotográfico existente y la revisión de las preparaciones histológicas.

En aquellos casos en que las preparaciones del archivo acusaron deterioro, se practicaron nuevos cortes a partir de los tejidos incluidos en parafina.

Para la clasificación histopatológica se utilizaron los criterios de Henson y Albores-Saavedra (50).

## RESULTADOS

Se encontraron 36 pacientes muertos por tumores malignos primarios del hígado; ésto representa el 0.62% del total de las autopsias o lo que es mejor, 1 caso por cada 160 autopsias.

## ANTECEDENTES

Un hallazgo prominente en estos enfermos fue el consumo de bebidas alcohólicas de manera habitual en 15 de 36 pacientes (42%). La tabla No. 1 presenta el resumen de los antecedentes personales.

**TABLA No. 1**

### ANTECEDENTES PERSONALES

	No. Pacientes	%
- Alcoholismo	15	42
- Cirrosis	2	5
- Hepatitis	1	3

### Edad y Sexo

La distribución por grupos de edad mostró un predominio en hombres de la sexta década de la vida. El rango estuvo entre los 15 y los 82 años.

Como es la norma en estas neoplasias (33, 37, 39), hay un franco predominio de pacientes hombres relación 2 a 1, respecto de las mujeres. La figura No. 1 resume los hallazgos de edad y sexo.

### Signos y Síntomas

Un porcentaje grande de enfermos se presentó con alteraciones gastrointestinales, entre las cuales el dolor abdominal, el vómito y el sangrado digestivo alto fue particularmente importante (35). La ictericia, tuvo ocurrencia en más de la mitad de los pacientes. Ocasionalmente el motivo inicial de la consulta fue la presencia de melenas (Ver Figura 2).

El examen físico mostró hepatomegalia, masa abdominal y ascitis en la

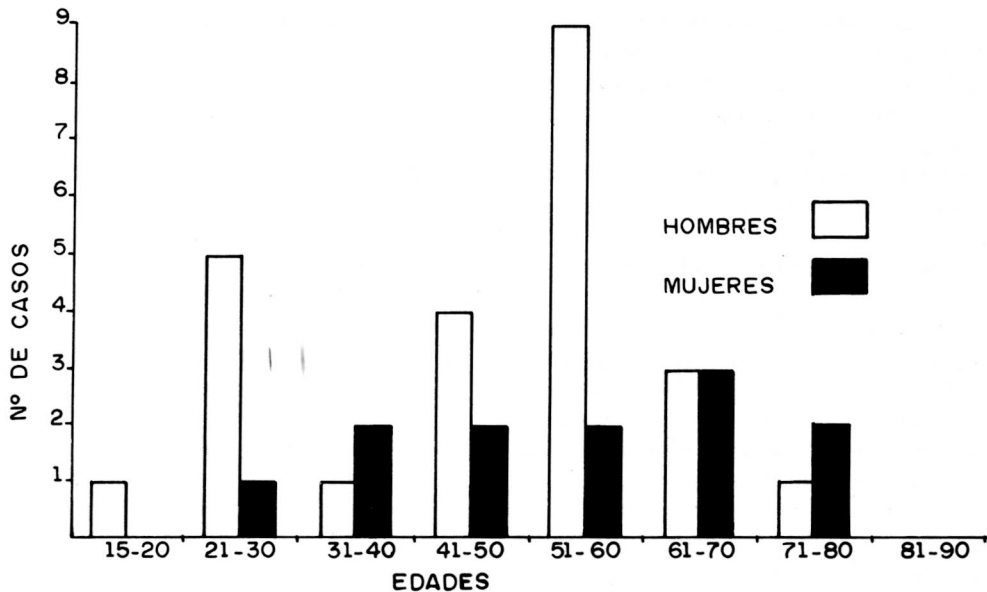


Fig. 1. Rango Etáreo - Edad y Sexo.

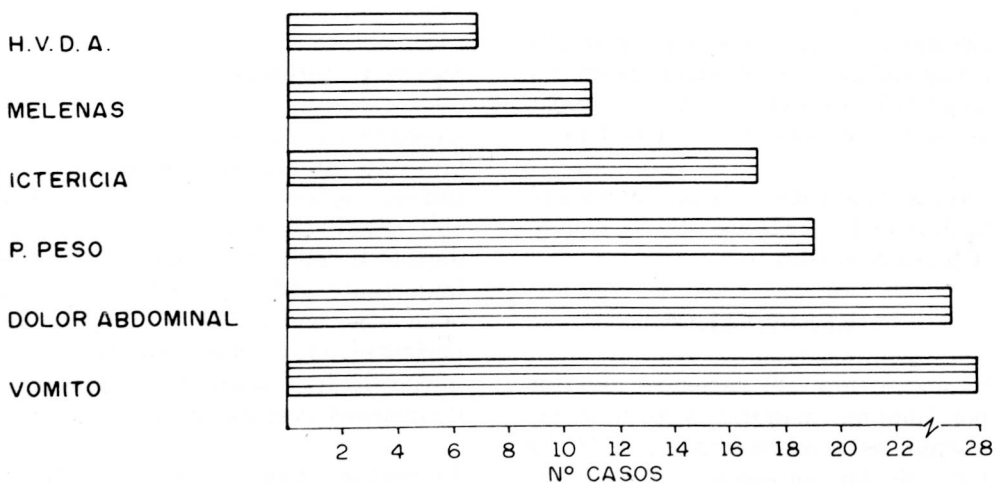


Fig. 2. Síntomas y signos en el momento del Ingreso.



gran mayoría de ellos. Tan sólo el 50% estaba icterico y un 19% tuvo fiebre al ingreso al hospital (Ver Tabla 2).

**TABLA No. 2**

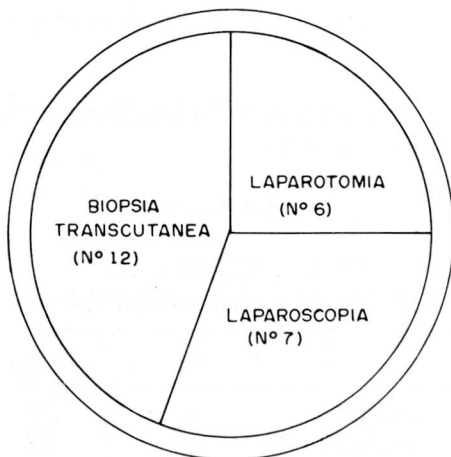
**DATOS DEL EXAMEN FISICO**

	No. Pacientes	%
Hepatomegalia	33	91
Masa abdominal	31	86
Ascitis	26	72
Ictericia	18	50

**Metodos diagnósticos**

Ocho pacientes se estudiaron con gammagrafía hepática; en dos, correspondientes a los últimos años, tomografía axial por computador.

La mayoría requirió métodos invasivos (25 pacientes): A doce se les practicó biopsia transcutánea; a siete laparoscopia; en seis oportunidades el diagnóstico se hizo por laparotomía. la ecografía en tres y la angiografía selectiva en dos casos (Ver Figura 3).



**Fig. 3.** Métodos de Diagnóstico Invasivos.

**Diagnóstico de ingreso**

En menos de la mitad de los casos el diagnóstico inicial fue de tumor hepático. En los restantes, la sospecha clínica se inclinó por la cirrosis, otras enfermedades del hígado y vías biliares y otras neoplasias (Ver Tabla No. 3).

**TABLA No. 3**

**DIAGNOSTICOS DE INGRESO**

	No. Pacientes
- Hepatoma	15
- Cirrosis	10
- Absceso hepático	2
- C.A. Metastásico	2
- Enfermedad de vía biliar	1
- C.A. de Colon	1
- C.A. Gástrico	1
- Linfoma	1
- Masa a estudiar	1
- S. Convulsivo	1

**Causas de Muerte**

Como causas de muerte se consignaron las siguientes: hipertensión portal, asociada a insuficiencia hepática y sangrado de várices esofágicas, fue la más importante. Edema pulmonar, bronconeumonía, infarto pulmonar y broncoaspiración, siguieron en orden de frecuencia.

El shock hipovolémico por ruptura tumoral a la cavidad abdominal, ocasionó el 8% de las muertes. Alteraciones del SNC, diseminación tumoral, peritonitis y pancreatitis fueron otras causales (Ver Figura 4).

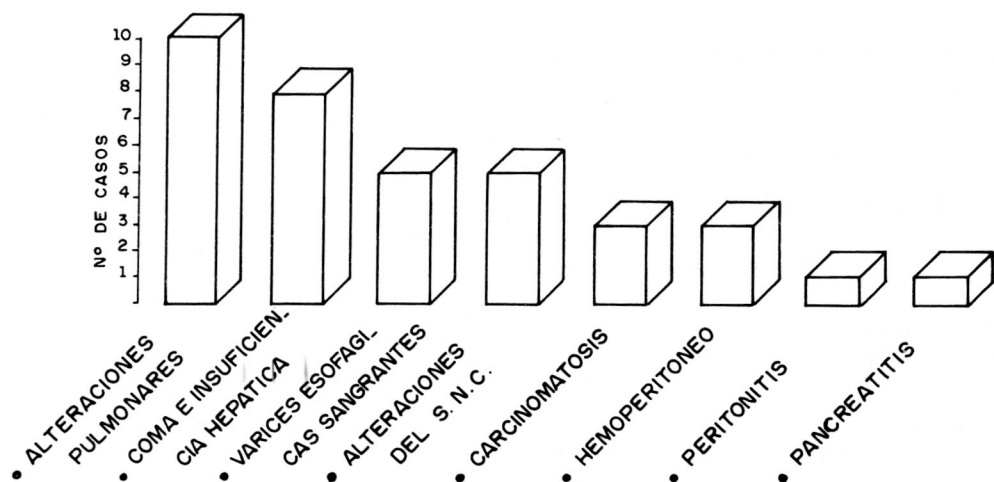


Fig. 4. Causas de Muerte.

## ANATOMIA PATOLOGICA

### Hallazgos Macroscópicos

El tamaño de los tumores fue muy variable, se encontraron masas de 5 a 30 centímetros. Como se describe en los libros clásicos de Patología, las tres formas más frecuentes fueron: una gran masa encapsulada; compromiso multinodular difuso del órgano y masas multicéntricas infiltrando parénquima sano (Ver Figuras 5, 6 y 7). En un paciente tenía invasión masiva del tumor a la vena porta, hecho de común ocurrencia en la literatura (11, 39).

El peso del hígado fue también muy variable, en un paciente el hígado pesó 11 kilogramos. En tres, el tumor rompió la cápsula de Glisson y desencadenó una hemorragia fatal (44).

La localización de los tumores se señala en la Figura No. 8.

### Estado Tumoral

Según la clasificación empleada por Bengmark y Halfstrom los estados son:

- I. El tumor compromete menos del 20% del hígado.
- II. El tumor compromete entre un 20-70% del hígado.
- III. Cuando el compromiso es mayor del 70%

En el presente estudio los Estados del tumor fueron:

TABLA No. 4

#### ESTADO TUMORAL BENGMARK- HALFSTROM) (6).

	%	%
- Estado I	5	13
- estado II	8	22
- Estado III	23	63

Se deduce que la inmensa mayoría de nuestros pacientes llegaron con enfermedad muy avanzada que prácticamente les negaba cualquier posibilidad de resección.

#### Enfermedades Asociadas

La cirrosis estuvo presente en 15 pacientes y en todos ellos, el tipo histológico fue Hepatocarcinoma. Es bien sabido que esta anomalía acompaña hasta en un 80% a estos enfermos. La demostración de infección previa por virus de la hepatitis B es un antecedente importante (32).

La ingesta de bebidas alcohólicas es un factor determinante en la génesis de la cirrosis. Estas entidades, tanto la hepatitis B como el alcoholismo, tienen una incidencia creciente en nuestra población; pero se establece claramente que sólo la hepatitis B tiene implicación en el desarrollo del hepatocarcinoma (50).

#### Carcinoma Temprano

Según Henson y Albores-Saavedra, son tumores de menos de 5 centímetros, o agrupaciones de nódulos que en conjunto miden menos de 4 centímetros, claramente separadas del parénquima sano vecino y, por supuesto; sin evidencia de enfermedad diseminada. Dos de nuestros enfermos presentaban tumores con estas características.

#### Metástasis

Más de la mitad de los pacientes tenían metástasis. Hubo 20 casos con diseminación tumoral. Al igual que las grandes series, el pulmón y los ganglios linfáticos son los órganos más comprometidos. En la Tabla No. 5 está la distribución de estas metástasis.

Tres casos cursaron con diseminación carcinomatosa peritoneal, y la invasión a la vena porta, ocasionó severa ascitis de muy difícil manejo. La metástasis al miocardio es excepcional.

**TABLA No. 5**

#### DISTRIBUCION DE METASTASIS

Organo	No. de Casos	%
Pulmón	14	70
Ganglio	14	70
Peritoneo	3	15
Sistema Nervioso		
Central	2	10
Tiroides	1	5
Riñón	1	5
Suprarrenal	1	5
Hueso	1	5
Corazón	1	5

#### Hallazgos microscópicos

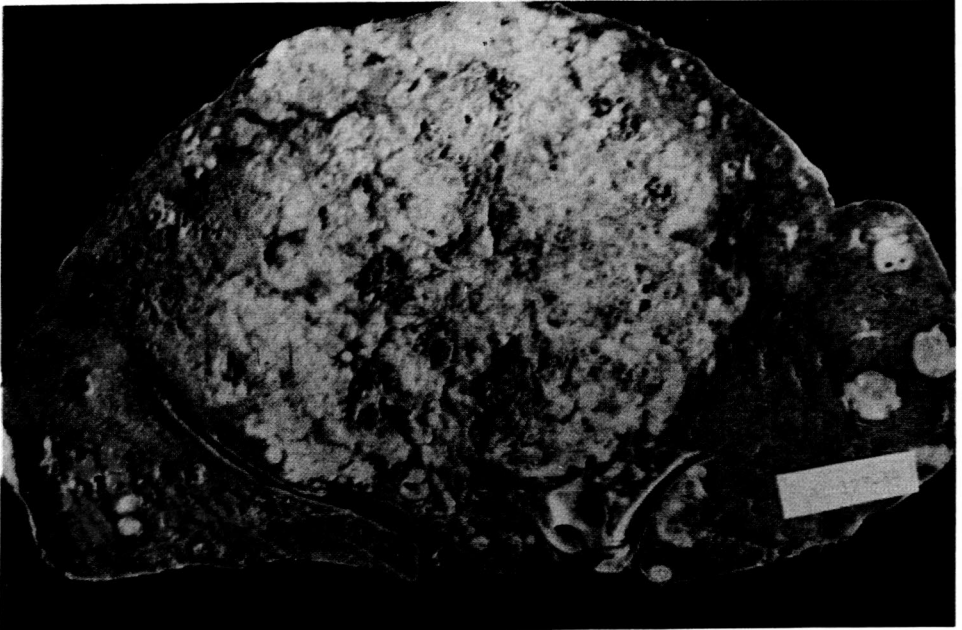
**TABLA No. 6**

#### HISTOLOGIA

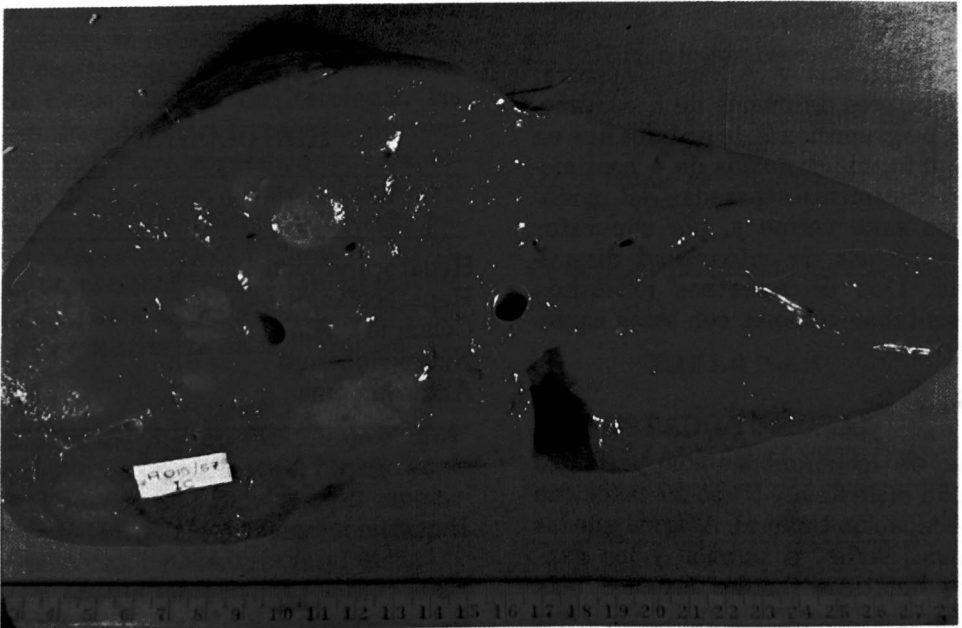
	No. Paciente	%
Hepatocarcinoma	20	55
Hepatocolangio C.A.	6	17
Colangio C.A.	6	17
Neuroendocrino	3	8
Angiosarcoma	1	3

#### Hepatocarcinoma

Es el tumor primario del hígado más frecuente en todas las series revisadas, alcanza un 80% de los casos. Se



**Fig. 5.** Hepatoma; gran masa tumoral que rompe la cápsula.



**Fig. 6.** Hepatoma; Nódulos tumorales múltiples.



Fig. 7. Colangio carcinomas: Reemplazo difuso del Hígado por tumor.

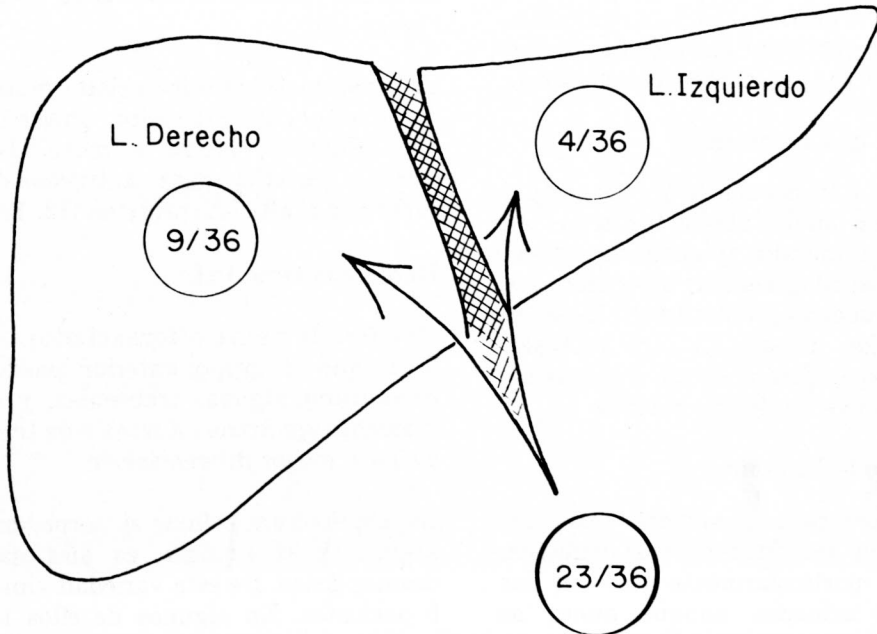


Fig. 8. Distribución de los Tumores en el Parénquima Hepático.

origina en los hepatocitos y se puede subclasificar en cuatro grupos (Ver más adelante).

La caracterización histológica se hace de acuerdo con tres parámetros:

1. El grado de diferenciación celular.
2. El parámetro microscópico de crecimiento.
3. El desarrollo estromal.

#### Diferenciación celular

El cuadro citológico del tumor puede recordar hepatocitos normales o mostrar grados variables de anaplasia y pleomorfismo, con base en la coloración (acidófila o basófila) del citoplasma y la relación núcleo citoplasma.

Se pueden encontrar inclusiones citoplasmáticas como cuerpos de Mallory, vacuolas lipídicas, glicógeno y bilis. Muy ocasionalmente hay depósitos de hierro. Se describen algunas variables, tales como las de células claras, oncocíticas, gigantes o fusocelulares.

#### Patrón de Crecimiento

El patrón trabecular es la más común; la formación de túbulos tapizados por células tumorales aplanadas se conoce como pseudoglandular o tubular, y si se encuentran verdaderas luces se denomina acinar. El otro representante es la forma sólida o difusa sin ningún patrón de crecimiento.

#### Desarrollo Estromal

Es pobre pero finamente vascularizado en las formas trabeculares, siendo particularmente rico en las formas acinares, aunque nunca se encuentra la abundancia del colangiocarcinoma.

#### Hepatoma Grado I:

(Bien diferenciados). Las características citológicas recuerdan los hepatocitos normales, las células se agrupan formando cordones y trabéculas, conservan la eosinofilia, son uninucleadas y el atipismo es mínimo. No se observan formas multinucleadas ni gigantes; el estroma es fino y los vasos presentes son de tipo capilar muy laxos, la reacción desmoplásica está ausente. Este tipo de tumor existió en cinco pacientes de la serie (Ver Figura 9).

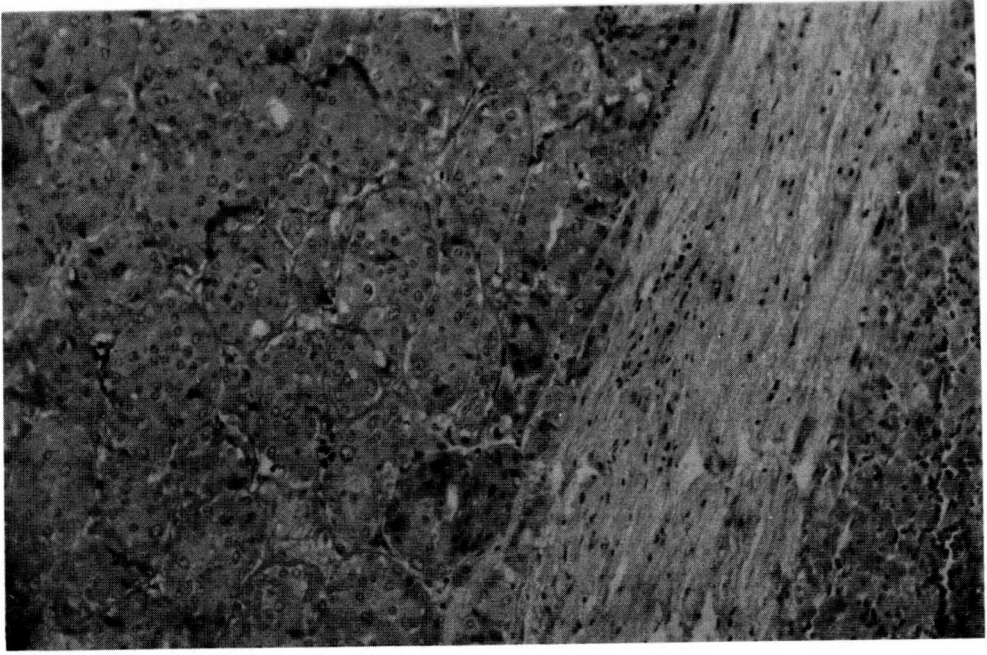
La llamada forma fibrolamelar caracterizada por un estroma fibroso fino con disposición en láminas concéntricas que envuelven hepatocitos tumorales, sin cirrosis en el hígado adyacente, lento crecimiento y relativo mejor pronóstico, fue observada en un hombre joven, tal como lo describen de manera tradicional Henson y Albores-Saavedra (Ver Figura 10).

El hepatoma bien diferenciado muestra producción de bilis, grasa y ocasionalmente hierro y moco. No tenemos estudio para antígeno de superficie ni **alfa** feto proteína (13, 19).

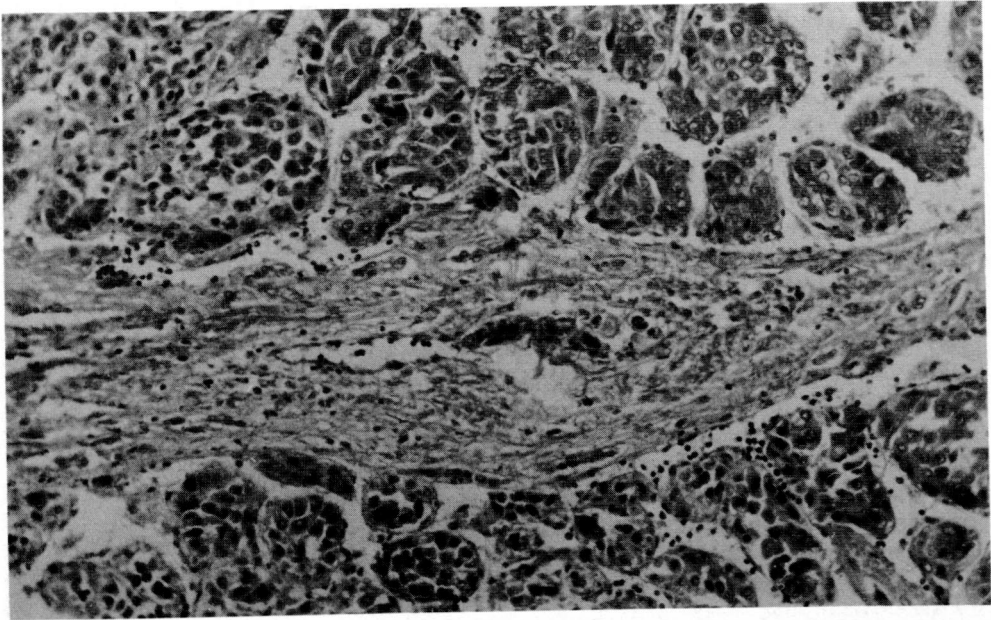
#### Hepatoma Grado II:

(Moderadamente diferenciado). Al igual que el grupo anterior pueden encontrarse algunas trabéculas, y es frecuente ver formas mixtas o de transición a menor diferenciación.

La arquitectura celular se torna más atípica, y el estroma es aún más desmoplásico. De esta variedad vimos 8 pacientes. En algunos de ellos las metástasis presentan diferenciación (Ver Figura No. 11).

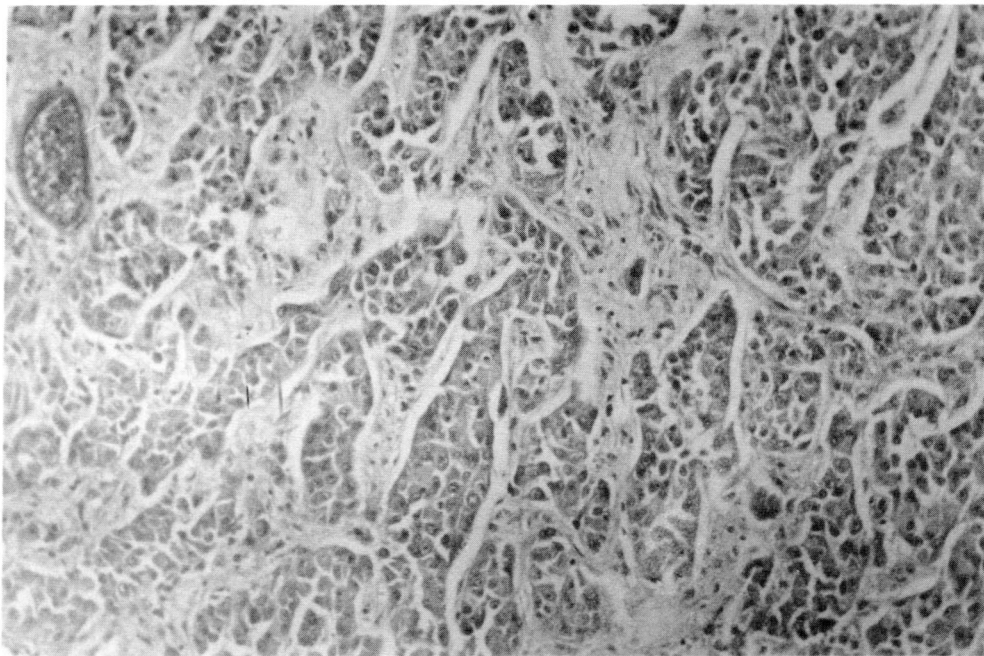


**Fig. 9.** Hepatoma bien diferenciado. Las células tumorales recuerdan hepatocitos normales. H. E. 100 X.



**Fig. 10.** Hepatoma fibrolamellar, H.E. 100 X. Células tumorales poligonales separadas por tejido fibroso en láminas.





**Fig. 11.** Hepatoma grado II, hay más pleomorfismo y el estroma es más denso. H.E. 100 X.

### Hepatoma Grado III y IV:

(Mala diferenciación). Comprenden la variedad de peor pronóstico, tanto por su mayor agresividad local como por su inusitada tendencia a dar metástasis. Hay marcada atipia de las células, necrosis y hemorragias extensas con células tumorales gigantes y estroma fibroso, en el que se encuentra también displasia. No hay trabéculas ni hepatocitos normales. Un total de 7 pacientes poseían este tipo de tumor (Ver Figura 12).

La enfermedad concomitante más frecuente fue la cirrosis la cual sucedió en 14 pacientes. El único paciente operado, falleció con peritonitis biliar.

### Colangiocarcinoma

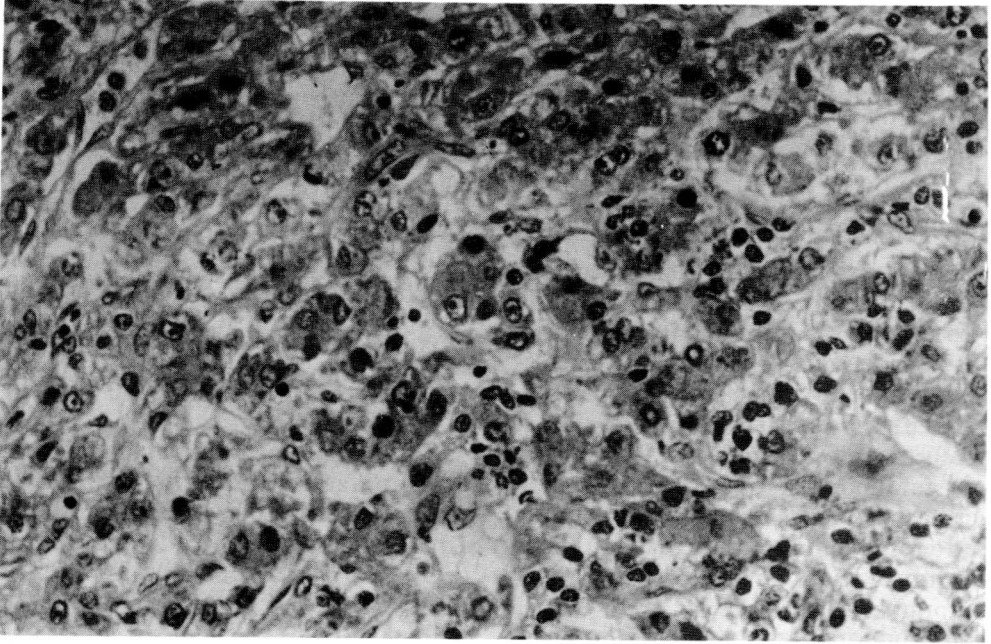
Existió en seis pacientes y en otros seis eran de tipo mixto, hepatocolan-

giocarcinoma. Uno de ellos tenía cirrosis. No demostramos ningún tipo de parásito o anomalía de las vías biliares intra o extrahepáticas.

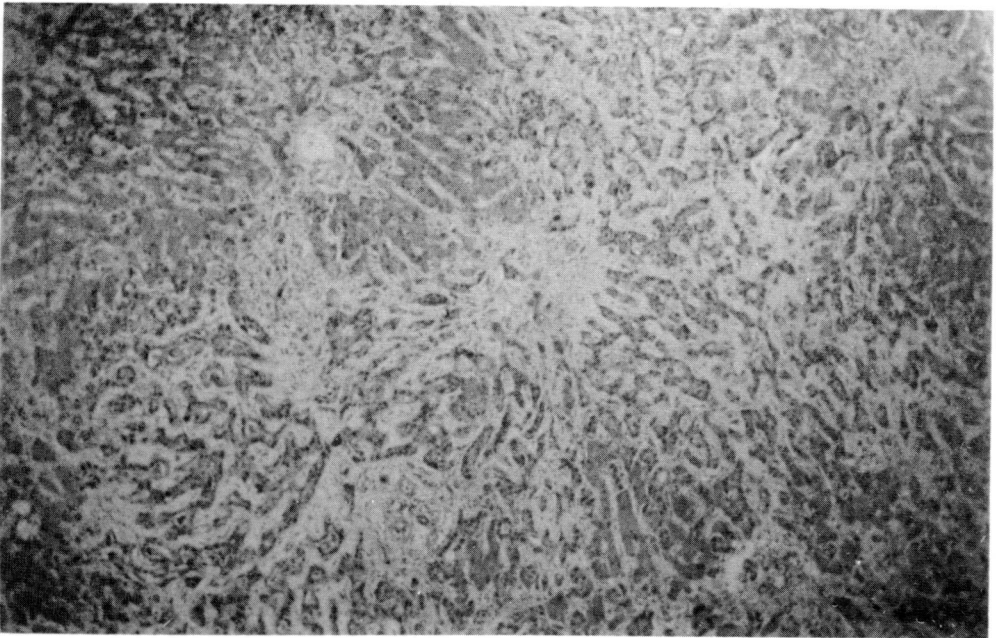
Macroscópicamente se caracterizan por ser masas duras, blanco amarillentas multifocales. Al igual que el hepatoma hubo variaciones grandes en el tamaño de estos tumores.

Histológicamente tienen un patrón adenomatoso con formación de pseudo-canalículos, sin embargo, no se identifica bilis ni glucógeno mientras que es frecuente la presencia de moco. Un punto fundamental en esta neoplasia es una amplia reacción desmoplásica del estroma, lo que les confiere la consistencia firme, descrita. Comparte con el hepatoma la ausencia de células de Kupffer, pero ya no se encuentra aquí la vasculatura laxa y delicada de éste (Ver Figura 13).





**Fig. 12.** Hepatoma mal diferenciado. Células con severa anaplasia y multinucleación. H.E. 250 X.



**Fig. 13.** Colangio carcinoma, grupos formando pseudocanales con importante desmoplasia. H.E. 100 X.

Los colangiocarcinomas no poseen marcador inmunológico específico, aunque ultraestructuralmente se identifican vellosidades en los pseudocanalículos que permiten una certera identificación.

#### Tumores Neuroendocrinos

En la revisión inicial de los protocolos hubo un caso de neoplasia de estas características; sin embargo, después de estudiar las preparaciones histológicas aparecieron elementos que sugieren la presencia de otros dos casos, hallazgo que se comprobará por medio de inmunoperoxidasa específica con cromogranina. Uno de ellos era una adenomatosis endocrina múltiple (compromiso de hígado, tiroides, suprarrenal).

Macroscópicamente los tumores neuroendocrinos no se pueden diferenciar

de hepatocarcinoma pero al microscopio las células son pequeñas, redondas, con citoplasma basófilo claro y núcleo central provisto de uno o dos nucleolos; la uniformidad celular y el mínimo desarrollo estromal son muy llamativos (Ver Figura 14).

#### Angiosarcoma

En esta serie hubo un caso de angiosarcoma; que no estuvo asociado con tóxicos ambientales ni con el uso previo de medios de contraste (4, 8, 18, 24, 25, 36, 47, 49).

Macroscópicamente el hígado estaba reemplazado ampliamente por un tumor de aspecto hemorrágico, friable, que compromete todo el lóbulo derecho y da nódulos al lóbulo izquierdo.

Histológicamente el tumor es de crecimiento intrasinusoidal con for-

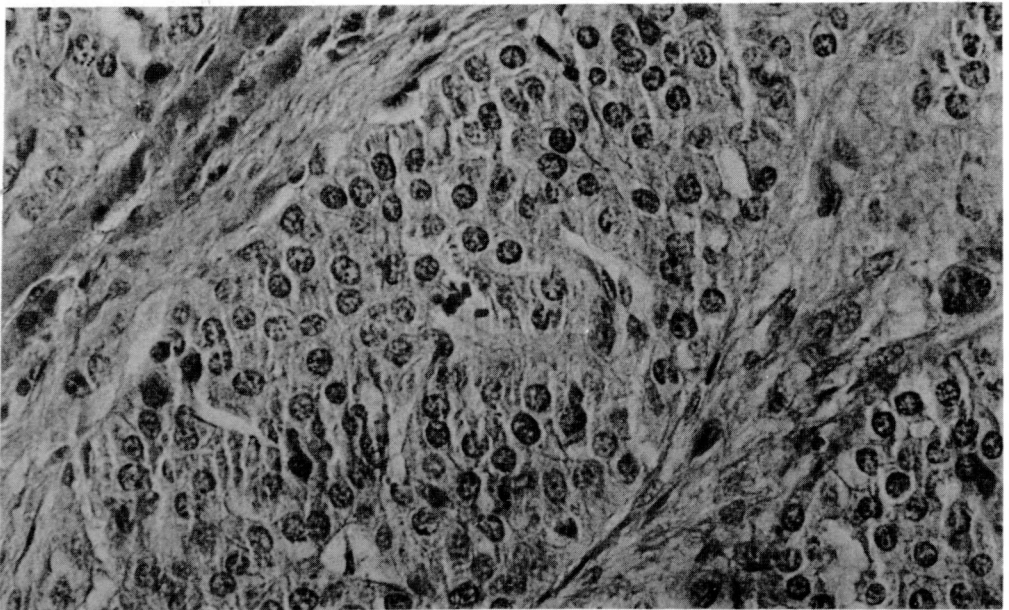


Fig. 14. Tumor neuroendocrino. Células redondas uniformes con núcleo central y nucleolo. H.E. 250 X.

mación de una extensa e intrincada trama de espacios vasculares tapizados por células anaplásicas de origen endotelial, que comprimen y atrapan cordones de hepatocitos sin cambios. Hay amplias zonas de necrosis.

En el caso estudiado se comprobó el origen endotelial de las células tumorales mediante la inmunoperoxidasa con factor VIII (22, 58) (Ver Figuras 15 y 16).

## COMENTARIOS

### Epidemiología

El sureste asiático, Japón y Sur Africa tienen una notable incidencia del carcinoma hepatocelular (CH), siendo muy alta en Mozambique (106.9 x 100.000) entre los pobladores negros masculinos. En Gran Bretaña, Norteamérica, Europa, Unión Soviética y Australia, C H es raro, con ratas de menos de 1 x 100.000.

El carcinoma hepatocelular ocurre de 3 a 6 veces más frecuentemente en hombres que en mujeres. El pico de la incidencia se observa entre la quinta y sexta décadas de la vida. El colangiocarcinoma da razón aproximadamente del 5% de los casos y hace su aparición años más tarde, usualmente entre la sexta y la séptima décadas.

En niños, la mayoría de los tumores malignos hepáticos que surgen del elemento epitelial tienden a mostrar una gran variación en su patrón histológico. Areas dentro de un solo tumor denotan cuadros que sugieren hígado fetal, tejido embrionario, mesénquima benigno o maligno, otras áreas recuerdan cáncer de tejido hepático adulto o células de un adenoma. El hepatoblastoma es el más

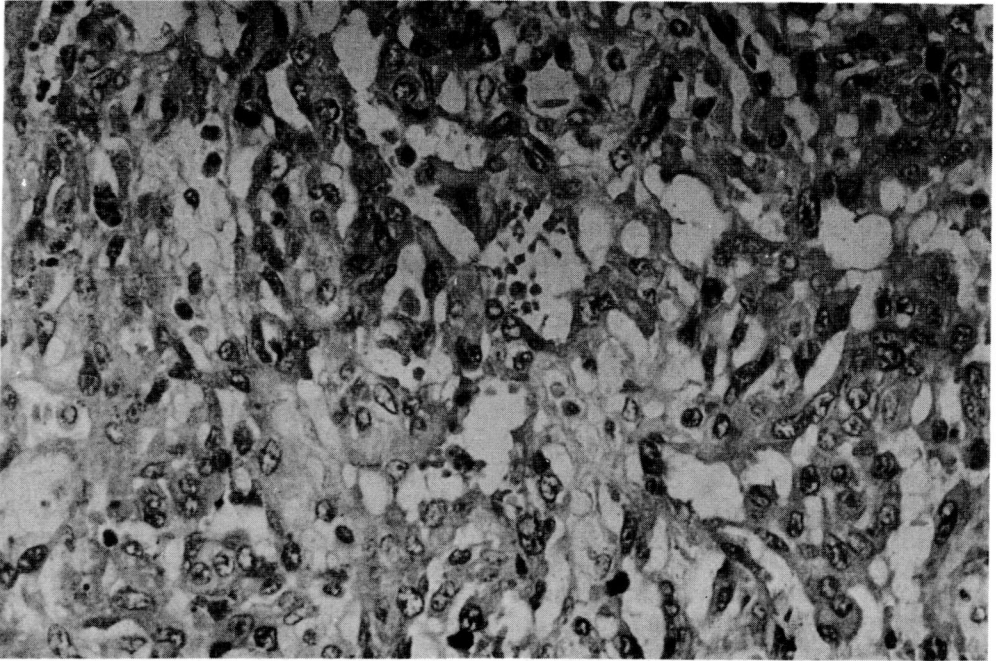
común y ocurre casi exclusivamente por debajo de los cinco años (31), contiene elementos fetales y embriológicos, usualmente, pero no siempre, mezclados con tejido mesenquimal. Se caracteriza por una relación de 2:1 de hombre a mujeres, una buena posibilidad de resección, baja mortalidad y curso indolente (15, 30). Un aspecto patológico diferente en el C.H. de los niños, lo constituye que del 15% al 43% de los tumores, han sido llamados fibrolamelares. Estas neoplasias tienen una alta resecabilidad (por encima del 60%) con una mejor sobrevida, comparada con otros C.H. de los niños.

### Patogénesis

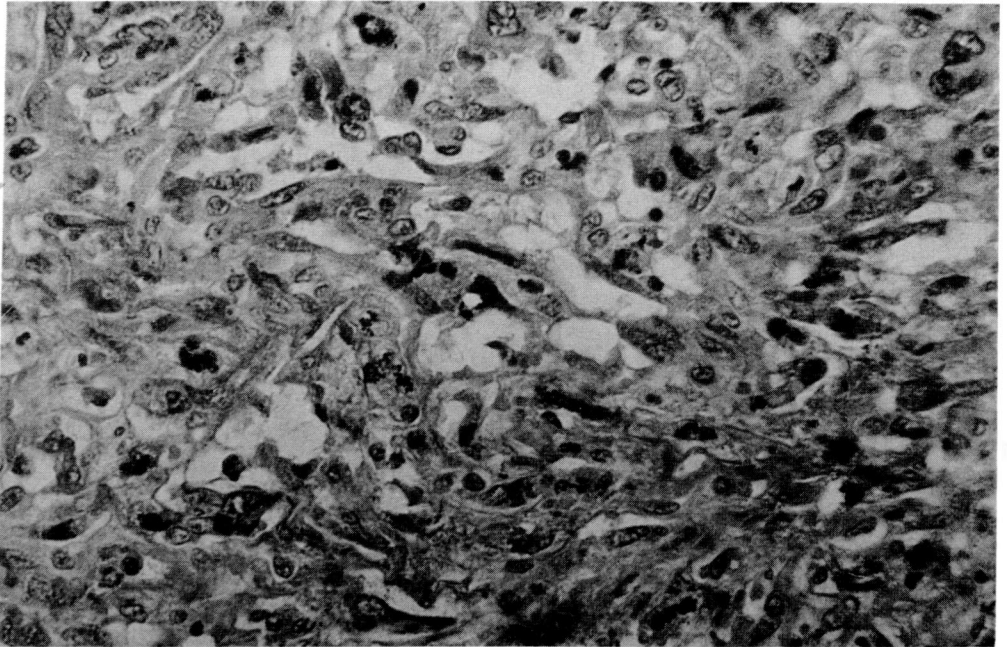
Los tumores malignos primarios del hígado se pueden originar del tejido epitelial del parénquima, de los canales biliares, tejido vascular o del tejido conectivo. Los tumores que se originan en el tejido epitelial comúnmente incluyen el hepatocarcinoma y el colangiocarcinoma. Sarcoma embrionario, angiosarcoma y mesenquimoma maligno son de origen mesenquimal. Aunque constituido ampliamente por elementos epiteliales, el hepatoblastoma ocurre como una forma mixta de tumor epitelial y mesenquimal, y se clasifica como tal (Ver Tabla 7).

El carcinoma hepatocelular ha sido asociado con hepatitis B. Se insiste en prevenir esta infección, ya que los resultados indican una alta prevalencia de ella en personas con hepatoma.

En los Estados Unidos la infección por virus B y hepatoma es igual a la encontrada en otras partes del mundo, o sea del 70% al 90%. En un estudio



**Fig. 15.** Angiosarcoma, células endoteliales atípicas infiltran hepatocitos normales. H.E. 250X.



**Fig. 16.** Angiosarcoma. Las células tumorales (fusiformes) muestran gránulos color ocre en el citoplasma inmunoperoxidasa, factor VIII 250X.

TABLA No. 7

## CLASIFICACION DE TUMORES PRIMARIOS DEL HIGADO

Benignos	Malignos
Tumores Epiteliales	
Adenoma de células hepáticas	Hepatocarcinoma
Adenoma del conducto biliar	Colangiocarcinoma
Cistadenoma biliar	Cistadenocarcinoma biliar
Tumor carcinoide	Tumor carcinoide
	Carcinoma escamocelular
	Carcinoma mucoepidermoide
Tumores Mesenquimales	
Hemangioma cavernoso	
Hemangioendotelioma	
	Hemangiosarcoma
Fibroma	Fibrosarcoma
Lipoma	
Leiomioma	Leiomioblastoma epiteloide
Mesenquimoma	Mesenquimoma
	Hepatoblastoma
	Tumor mixto maligno
	Carcinosarcoma
Teratoma	Teratoma
Lesiones parecidas a Tumores	
Hiperplasia nodular focal	
Hemartoma mesenquimal	
Microhamartoma (Complejo Von Meyenburg).	

FUENTE: KEW, MC.: Tumors of the Liver. In Zakim, D., and Boyer, T.D. Boyer, T.D. Eds: Hepatology: A Textbook of Liver Disease, pp. 1048, 1982.



prospectivo sobre 22.000 hombres, en Taiwan, 40 de 41 muertes debidas a CH ocurrió en el grupo con antígeno B positivo (5). La desnutrición ha sido implicada como un factor importante debido a que áreas de alta incidencia de hepatocarcinoma muestran deprivación protéica. Las micotoxinas en especial aquellas producidas por **Aspergillus flavus** (aflatoxinas), que contaminan los alimentos en zonas donde el CH es muy frecuente (Africa-Taiwan), han sido señaladas como carcinógenos.

Se calcula que allí la ingestión diaria de aflatoxinas puede ser de 0.2 a 0.3 mg/día. El consumo, casi a diario, de salsas de soya muy susceptibles a la contaminación con hongos, durante su preparación mediante la fermentación, es uno de los factores predominantes.

La infección con **Clonorchis sinensis** ha sido asociada con carcinoma del hígado en China y el Lejano Oriente. En el Oeste la cirrosis hepática es la enfermedad más comúnmente implicada al CH y ocurre más en pacientes con cirrosis nutricional o posthepática que con cirrosis alcohólica. En algunas estadísticas la cirrosis hepática está presente en un 70% de los pacientes, siendo algo mayor en los cánceres hepatocelulares que en los colangiocarcinomas. Existe una alta relación entre cáncer de hígado y hemocromatosis.

### Detección clínica y diagnóstico

Los síntomas iniciales de CH, son quejas inespecíficas como debilidad, anorexia, dolor sordo o agudo en abdomen superior. A medida que aumenta el tamaño del tumor, el dolor se hace más constante y severo, propagándose hacia la región dorsal

(38). Hay estadísticas originarias de Africa y Malasia en donde el 85% de los pacientes lo presentan (23). El signo más común de todas las series es la hepatomegalia.

El hígado es doloroso, a menudo pueden palpase nódulos tumorales en su superficie. La ascitis es casi inevitable. La ictericia, varía en su aparición; cuando lo hace, es, por lo general, moderada.

En ocasiones, en un 25% a 30% de los casos, el diagnóstico temprano se lleva a cabo debido a una presentación poco usual, como es la de un cuadro muy parecido a colecistitis o colelitiasis, descompensación hepática aguda, nódulos pulmonares con insuficiencia respiratoria progresiva, fracturas patológicas o dolores óseos por metástasis, hemorragia gastrointestinal o fiebre de origen desconocido, hepatitis o ictericia obstructiva (11).

La ruptura del hepatoma con hemorragia intrabdominal y shock es informada con una frecuencia del 15% de los casos (44). Los adenomas hepáticos son tumores de crecimiento rápido, que pueden romperse y producir una hemorragia letal. Estos tumores, conocidos como "tumores de la píldora", por su frecuente asociación en mujeres jóvenes que utilizan estrógenos anticonceptivos, pueden alcanzar un gran tamaño (7). Los carcinomas de origen biliar, colangiocarcinomas, ocurren en una población de mayor edad y muy poco se asocian con enfermedad hepática parenquimatoso crónica o cirrosis. La colestasis tiende a presentarse muy tempranamente y, los signos de hipertensión portal están ausentes o son mínimos.

Un hecho poco frecuente de los hepatomas es la aparición de síndro-

mes paraneoplásticos, que cuando se manifiestan, y son reconocidos, permiten un diagnóstico temprano (Ver Tabla No. 8). La aparición súbita de hipoglicemia intratable o hipercalcemia, requieren una pronta y agresiva atención. Cuando en un paciente cirrótico se desarrolla súbitamente policitemia, debe investigarse en él, el surgimiento de un hepatoma (27, 52).

**TABLA No. 8**

**MANIFESTACIONES  
PARANEOPLASICAS  
DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR**

**Síndromes hormonales ectópicos**

- Eritrocitosis
- Hipercalcemia
- Cambios sexuales
- Osteopatía Hipertrofica

**Cambios Metabólicos**

- Hipoglicemia
- Hipercolesterolemia
- Porfiria cutánea tarda

**Proteínas Carcino Fetales**

- Alfafetoproteína
- Antígeno carcinoembrionario
- Isoferritina
- Desfibrinogenemia

**Isoenzimas Carcino Placentarias o Carcino Fetales**

- Variante de la fosfatasa alcalina
- Gamma glutamil traspeptidasa
- 5 nucleótido fosfodiesterasa

**Miscelánea**

- Fiebre
- Caquexia

**FUENTE:** KEW, MC.: Tumors of the Liver, *op. cit.*

**Procedimientos diagnósticos**

No hay un dato del laboratorio clínico, específico para el CH, pero ellos sí pueden establecer una estimación de

la función hepática, lo cual es muy importante para la toma de decisiones. Cuando la cirrosis es severa, aún cuando el hepatoma sea susceptible de resección, la función hepática es tan pobre, que la sobrevida, es imposible.

Alzas en las fosfatasas alcalinas, son usuales; pero las enzimas hepáticas son normales, excepto cuando se trata de un reemplazo muy extenso del parénquima por el tumor (51).

Las fosfatasas alcalinas se elevan hasta en un 60% de los pacientes con metástasis hepáticas de tumores que se originan en otros órganos, sin embargo, la elevación es también observada en portadores de cánceres, pero sin metástasis en el hígado. En los carcinomas hepáticos primarios, las fosfatasas alcalinas pueden estar por encima de lo normal en un 94% de los adultos y un 50% de los niños. La experiencia señala aumento de un 15% de los adultos con tumores benignos.

Entre las pruebas importantes usadas están la excreción de bromosulfaleína. Una demora en la excreción de más de 10% en 45 minutos, es una señal de que la operación no debe efectuarse. La aparición de ascitis intratable con o sin ictericia, sugiere que aún una mínima intervención quirúrgica, puede terminar en falla hepática. Pacientes adultos con colangiocarcinoma, cistoadenoma y cistoadenocarcinoma (ambas lesiones de origen en conductos biliares) probablemente tienen más aumentadas las fosfatasas alcalinas que los pacientes con carcinoma hepatocelular.

El tiempo de protrombina es anormal en un 15% de los casos y la hemoglobina está por debajo de 12 gramos en un 50%. La presencia de ictericia, en

sí, no es una contraindicación para cirugía, pero puede alertar en el sentido de que la resección no sea posible. La ictericia es el resultado, en ocasiones, de la permeación del tumor en la luz de un canal biliar grande, caso en el cual, la extirpación del tumor está contraindicada. Si la neoplasia está ubicada en el lóbulo caudado y éste comprime el canal hepático común, una resección exitosa con reconstrucción del canal biliar, es aún posible.

### Inmunoelectroforesis sérica

En 1944 Pedersen fue el primero en reconocer que la **alfa** feto proteína (AFP), es una alfa-1-globulina que normalmente está presente en el suero de fetos. El la llamó "fetina" (46). Pero fue sólo hasta 1963 cuando Abeley confirmó que un antígeno tumoral específico, recuperado de ratones con hepatoma, sea idéntico a la proteína sérica fetal de ratones normales. Estos hallazgos fueron rápidamente confirmados en el hombre y otros animales, y el fenómeno fue reconocido como un ejemplo de "retroversión" o "derrepresión" de las células malignas hacia una condición embriológica.

Utilizando suero inmune contra el suero del feto, se puede detectar la presencia de **alfafetoproteínas** hasta en el 80% de los carcinomas primarios del hígado (más de 400 ngs. x ml). La AFP es la mayor globulina que existe en los primeros días de la gestación, pero sus niveles caen más tarde durante el embarazo y desaparecen en las primeras semanas del recién nacido. La AFP reaparece, pues en el suero de algunos pacientes con carcinomas que nacen del hepatocito, pero no en las células de los conductos

biliares, siendo más susceptible que ocurra en aquellas regiones, donde este tumor tiene alta incidencia. Después de exitosa resección, una rápida caída de los niveles debe esperarse. Un alza secundaria indica recurrencia, lo que es de gran ayuda para seguir la progresión y efectividad del tratamiento. Niveles más bajos se observan en hepatitis, enfermedad metastásica hepática, tumores malignos de células germinales y ocasionalmente en carcinoma gástrico, con metástasis hepática. La AFP es una prueba excelente en pacientes de alto riesgo como un primer indicador de pequeños carcinomas hepatocelulares. No hay evidencias disponibles que sugieran que pacientes con carcinomas hepatocelulares no asociados con elevación de APF, tengan un curso clínico diferente de aquellos pacientes cuyos tumores producen **alfa** fetoproteína.

## TECNICAS NO INVASIVAS

### Centellograma

El centellograma hepático se realiza con oro o tecnecio coloidal 99 M. Las neoplasias primarias o secundarias presentan imágenes frías o de falta de relleno.

La precisión diagnóstica es buena para las lesiones de 2.5 cms., siendo muy baja para las lesiones múltiples con un diámetro de 1 a 2 cms. (Particularmente en la cirrosis). Este método no invasivo es probablemente más efectivo que cualquier prueba de laboratorio para detectar tumores primarios o secundarios. El radionúclido es captado por las células de Kupffer del sistema reticuloendotelial (oro coloidal, tecnecio 99M, sulfuro coloidal), por el sitio de transporte de



aminoácidos (selenio 75-metionina) o por las células neoplásicas o inflamatorias (galio 67). Los tumores primarios malignos y el 82% de los benignos, se demuestran por este método.

### **Ultrasonografía**

La detección temprana del carcinoma hepático en pacientes de alto riesgo se obtiene mejor por selección con alfafetoproteína y ultrasonido. Estudios prospectivos han demostrado claramente que el ultrasonido descubrió y localizó tumores muy pequeños cuando la AFT fue negativa (Ver Figura No. 17).

El ultrasonido tiene un invaluable papel adicional en la valoración preoperatoria de resecabilidad y en determinación y localización intraoperatoria del tumor. La invasión intravascular es identificada más frecuentemente con ultrasonido que con tomografía axial computarizada (29).

Combinando la ultrasonografía con punción con aguja fina, aumenta la especificidad en la evaluación de las pequeñas lesiones (3, 53, 54, 57).

### **Tomografía Axial computarizada**

La tomografía computarizada del abdomen (TC) (Ver Figura 18). Cuando se combina con estudios con medio de contraste, identifica lesiones neoplásicas del hígado, con una exactitud del 75% al 90%. Aunque grandes masas son delineadas con precisión, tumores de menos de 3 cms no son usualmente descubiertos con esta técnica, debido a la isodensidad con el tejido hepático normal (55).

Un agente de contraste lípido anticanceroso, el Smanes, una proteína

conjugada del neocarcinostatin disuelta en lipiodol (Smanes Lpd, Gelbert Co., París, Francia) al ser inyectada en la arteria hepática, ha demostrado que permanece en los tumores malignos, con identificación del tumor, tan pequeño como 4 cms., usando el TC. Invocando este hecho, ha sido exitosamente aplicado en el tratamiento de los tumores sólidos del hígado y de otros órganos (28). Depósitos de lipiodol no se observan en lesiones hiperplásicas adenomatosas. Escasos depósitos se ven en hemangiomas. En conclusión el lipiodol permanece en el tumor maligno, pero no en el tejido hepático normal después de la administración intraarterial. Esta administración cambia la sombra negativa (debida al cáncer hepático) a una sombra positiva en TC y la alteración de densidad en imágenes TC. Difiere de otras técnicas en las cuales el medio de contraste aumenta la densidad del tejido hepático normal, cuando es dado intravenosa o intraportalmente. Esta alta selectividad del tumor maligno, por el lipiodol, quizá se debe a un gran desarrollo de la neovasculatura, unida a deficiente arquitectura con carencia de contracción, flujo sanguíneo lento y aumento de permeabilidad. Además, el deficiente aclaramiento linfático del medio de contraste desde los tejidos del tumor. Esto es aprovechado en el tratamiento de estos tumores, combinando el medio de contraste con el agente anticanceroso, el cual es retenido en el tumor por un tiempo prolongado. Consecuencialmente este método requiere menos cantidad de drogas, que las que se usan en infusión arterial ordinaria.

### **Resonancia nuclear magnética**

La resonancia nuclear magnética (R.N.M.) y la tomografía computari-

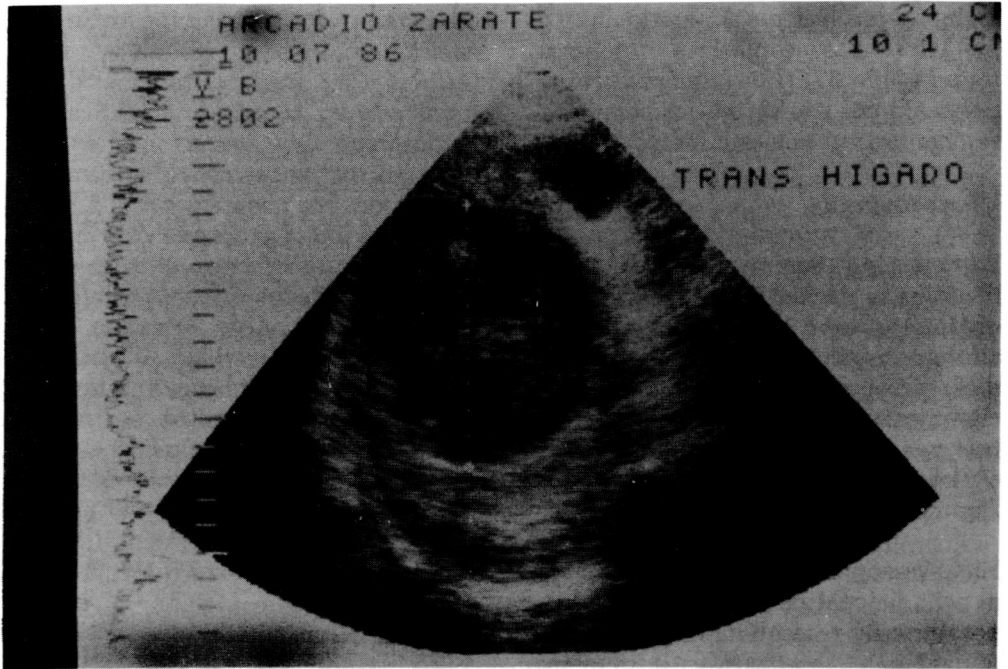


Fig. 17. Ultrasonido Hepático, mostrando un hepatocarcinoma del lóbulo derecho.

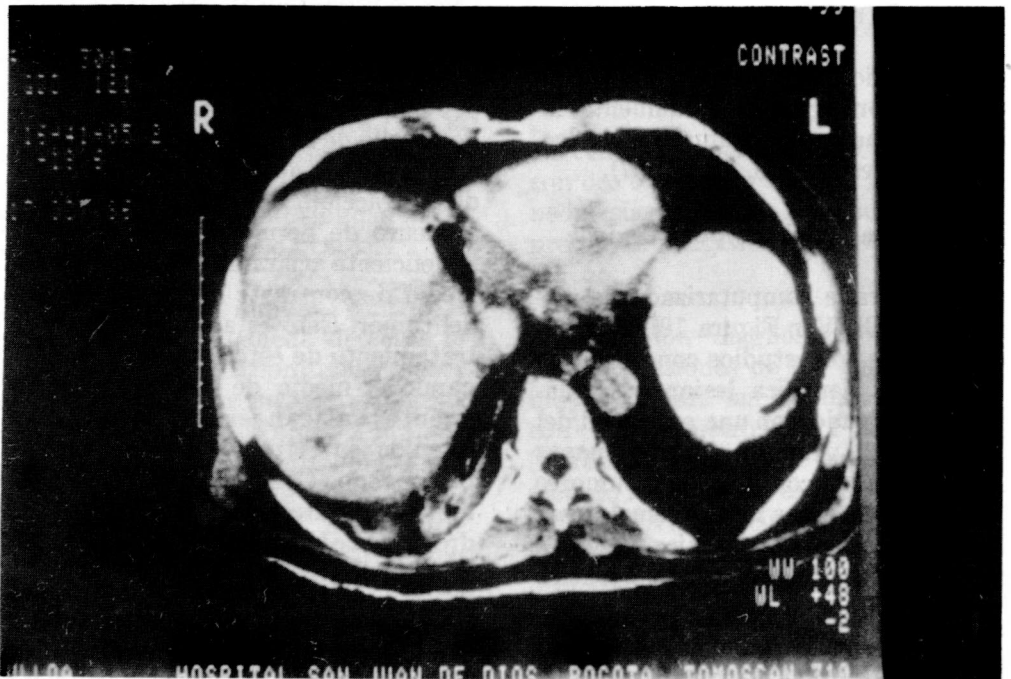


Fig. 18. TAC abdominal. Hepatocarcinoma del lóbulo derecho.

zada del hígado son comparables en la capacidad de detectar neoplasias primarias o secundarias. La RNM puede definir mejor la extensión del tumor, especialmente en el hígado crónicamente enfermo. Los grandes vasos son demostrados sin medio de contraste.

## TECNICAS INVASORAS

### La Arteriografía selectiva (Fig. 19)

Es sin duda la prueba más útil para el cirujano o el médico que estudia un paciente con tumor hepático. Además de evidenciar el tipo, tamaño, número de lesiones, confirma la impresión clínica que pueda existir acerca de una comprensión portal durante la fase venosa y, sobre todo, define el mapa de la suplecia arterial del tumor y las

anomalías de la arteria hepática, decisivas para el cirujano que planea una resección o una ligadura arterial como tratamiento paliativo del tumor.

La arteriografía hepática debe ser efectuada en todos los casos. Es más importante que la TC en hacer el diagnóstico y evaluar la reseabilidad. Evidencia lesiones hipervasculares menores de 1 centímetro.

Hallazgos característicos de la arteriografía son:

1. Dilatación de la arteria hepática.
2. Fístulas arteriovenosas
3. Distorsión y desplazamiento de los vasos

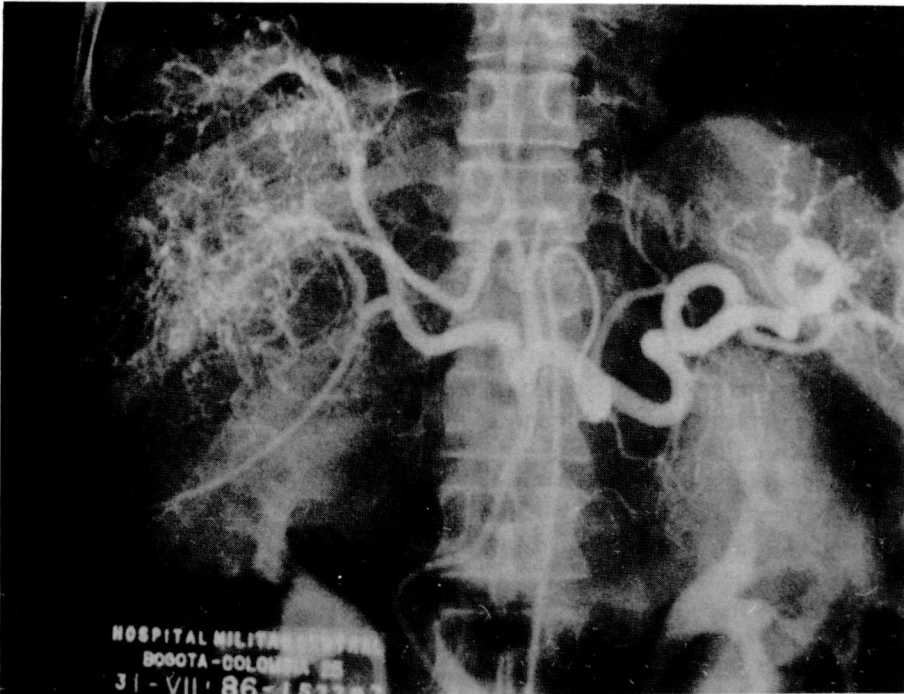


Fig. 19. Estudio angiográfico. Nótese la hipervascularidad y rechazo de Arteria Marginal inferior.

4. Regurgitación del medio de contraste en la vena porta y sus ramas, signos sugestivos de cirrosis.
5. Necrosis central avascular, con áreas adyacentes de lagos vasculares.
6. Hipervascularidad (más común con tumores primarios que secundarios y más con tumores de origen hepatocelular que con los que emanan de los canales biliares).
7. Lagos vasculares, en donde el medio de contraste permanezca luego de que el resto del parénquima hepático es aclarado.
8. Cambios en los bordes marginales de la lesión, que cuando son netos, sugieren lesiones benignas, contrariamente de las lesiones malignas cuyos bordes son pobremente definidos.

Indudablemente la hipervascularización es el signo más importante en el diagnóstico diferencial de las masas intrahepáticas y es característica de la mayoría de los carcinomas hepatocelulares, y de los hepatoblastomas. En lesiones metastásicas, la hipervascularidad se observa en carcinoides y tumores de origen renal.

En resumen la arteriografía selectiva ha sido considerada como la técnica preoperatoria más definitiva, empleada en el diagnóstico de lesiones focales hepáticas. La mayoría de los hemangiomas son diagnosticados por esta técnica. En los tumores, la arteria hepática o sus ramas son desplazadas por la masa, cuyos bordes son abrazados por la arteria (20). En el carcinoma estos vasos son desplazados lejos uno de otro y la colección del

medio de contraste es menos persistente que en los tumores benignos. La organización de los espacios vasculares en anillos en forma de C debido a la fibrosis central, es probablemente patognomónico de hemangiomas hepáticos.

### **Venografía**

Algunos autores consideran que la esplenoportografía es útil para demostrar tumores primarios o secundarios del hígado y confirmar la difusión intrahepática del tumor. Sin embargo, la experiencia ha enseñado que el flujo y el llenado portal por esplenoportografía, y el llenado venoso, en fase tardía, después de arteriografía selectiva, no es muy confiable. La común ocurrencia de cirrosis y carcinoma hepatocelular dificulta la exactitud en el delineamiento de los cambios venosos intrahepatoportales.

En algunas ocasiones la cavografía inferior es anormal en pacientes con carcinoma hepatocelular. Exelby y colaboradores encontraron cambios en 22 de 27 niños con hepatoblastoma y en 14 de 22 niños con carcinoma hepatocelular. Oclusión total de la cava inferior en el trayecto retrohepático o demostración del tumor en la unión de las venas suprahepáticas, probablemente excluye la posibilidad de una resección.

### **La colangiografía**

La colangiografía, ya sea transhepática percutánea o la retrógrada trasendoscópica, tiene pequeño papel en la mayoría de pacientes con tumores sólidos.

### **Laparoscopia**

Quizá el valor más grande de este procedimiento está en la capacidad de

establecer la reseabilidad. Ella permite la visión directa del tumor y la toma de biopsia. El lóbulo izquierdo del hígado y parte de la superficie anterior del lóbulo derecho pueden ser visualizados en la mayoría de los pacientes que no han recibido previa cirugía abdominal. La presencia de cirrosis puede ser determinada y la aguja de biopsia guiada con precisión hacia el sitio de la lesión.

### **Punción con aguja**

El ultrasonido o el TAC permiten guiar la aspiración con aguja fina, obteniendo un mejor éxito en demostrar lesiones hepáticas que con aguja gruesa. En una serie, el diagnóstico exacto de malignidad fue hecho en el 87% de los casos. Alguna dificultad puede surgir con esta técnica, en diferenciar hepatomas de células bien diferenciadas de hepatocitos reactivos en cirrosis (57). La biopsia percutánea con aguja gruesa obtiene material diagnóstico en el 85% de los casos. Carece de severa morbimortalidad por lo que hace de este procedimiento una manera rápida de hacer el diagnóstico de hepatocarcinoma. Está contraindicada en la sospecha de hemangioma por la posibilidad de hemorragia activa, grandes hematomas y hasta fistulas arteriovenosas (17).

## **TRATAMIENTO**

El único tratamiento definitivo es la escisión quirúrgica. Los criterios de resección son: el cáncer debe ser solitario y sin evidencia de diseminación linfática o metastásica a distancia. En Africa menos del 5% de los pacientes tienen tumores reseables. En Asia y el Oeste las series indican de un 10 al 15% aunque proporciones más altas son informadas en unidades

selectivas de esta cirugía. Otras limitaciones para la resección, además de las arriba mencionadas, son invasión de la vena cava, venas hepáticas y porta, cirrosis, descompensación hepática y ascitis.

Asumiendo que las condiciones anatómicas son apropiadas, es posible la extirpación de un 85 al 90% del hígado. Esta es una técnica relativamente segura para el tratamiento de tumores hepáticos benignos y malignos y de metástasis aisladas (10).

Sobrevida a 5 años ocurre entre el 20 y el 40% de aquellos reseados. Detección de tumores pequeños ha aumentado en los últimos cinco años, con lógica mejoría en la sobrevida.

Consideraciones anatómicas especialmente en lo referente a las venas hepáticas y a la cava inferior son excelentes aportes en las actuales resecciones hepáticas. Conocimiento de la anatomía segmentaria hepática contribuyen a resecciones menores transhepáticas.

Subsegmentectomías guiadas por ultrasonido intraoperatorio demostrando el tumor y los vasos, permite extirpación de pequeños tumores con mínima escisión de parénquima hepático, en pacientes cirróticos.

Una incisión es hecha (subcostal derecha con prolongación al tórax por el 8º. espacio intercostal derecho), toda la cavidad abdominal es explorada y la extensión del tumor es valorada con el objeto de establecer su reseabilidad. Nódulos linfáticos no están comprometidos con mucha frecuencia en el hepatoma, pero sí en un 60% de los colangiocarcinomas. Cuando el tumor crece en el lóbulo



derecho, especialmente en su aspecto posterosuperior, la vena cava puede estar invadida. Durante la exploración, la palpación de la parte posterior del hígado, cuantifica si los vasos están comprometidos.

Como ya fue determinado anteriormente, una de las causas de muerte de estos pacientes, es la ruptura del hepatoma, con la hemorragia consiguiente. La mejor forma de tratamiento de un hepatoma roto, es la resección hepática si es posible. Sin embargo, ésto no siempre es factible. Si el hepatoma está situado en la superficie del hígado y es fácilmente alcanzable, una resección en cuña y sutura, es el mejor método de control de la hemorragia. Cuando nada de ésto es posible, la ligadura de la arteria hepática, puede yugular el sangrado.

La ligadura de la arteria hepática o la desarterialización no tiene lugar en el tratamiento de los tumores hepáticos. Cuando se le atribuye algún beneficio a este procedimiento, es tan pasajero, que se duda si merece la pena tenerlo en cuenta. La infección es una seria complicación del postoperatorio. Es comúnmente introducida o bien durante la intervención quirúrgica, a través del dren o del tubo en T que ha sido insertado. Si se ha penetrado al tórax, puede ocurrir infección respiratoria con desarrollo de empiema, neumonitis o neumonía.

### **Transplante Hepático**

El transplante hepático ha sido efectuado después de hepatectomía total por neoplasias malignas. La curación de pacientes probablemente ocurra en quienes incidentalmente el tumor sea encontrado en una enfermedad hepática crónica. El tumor recurre en un 15% (21).

### **Radioterapia**

Se considera de poco valor, ya que las lesiones no son radiosensibles y la tolerancia del hígado es alrededor de 3.000 rads en semanas.

### **Quimioterapia**

En este aspecto existen dos métodos terapéuticos, uno sistémico y el otro regional.

Estudios prospectivos por vía sistémica han demostrado, en carcinoma hepatocelular no resecable, que la adriamicina en combinación con Iomustine (metil ccnu) y 5-fluoracil (5-Fu) tienen una respuesta parcial en un 10 a 15% (14).

La quimioterapia regional parece más alentadora. La administración de 5-fluorodeoxiuridina por infusión arterial hepática mediante bomba, permite más alta concentración de la droga en el hígado, con mínima toxicidad sistémica. Manifestaciones locales, sin embargo, están presentes y consisten en ictericia, hepatitis química y severas complicaciones gastrointestinales. Respuestas tan definidas como la reducción del antígeno carcinoembrionario, disminución del tamaño del tumor hasta en un 50% ha sido demostrado por medio de gammagrafía con radionúclido (40). También prolongación de la sobrevida por 12 a 18 meses.

### **Hipertermia, Laser y Criocirugía**

La hipertermia regional combinada con quimioterapia intraarterial por infusión (Dacarbazina) ha sido usada en el melanoma metastásico.

También ha sido puesto a prueba la criocirugía y la vaporización del tumor con laser.

## SUMMARY

A review of thirty six pathology studies for primary malignant tumors of the liver, which occurred over a twenty year period, is presented. Hepatomas are still rare in the western world, but there are regions in Africa and Asia where they are endemic.

Though most patients chief initial complaint is pain and abdominal growth, due to the tumor, small

tumors are diagnosed with increased frequency on account of recent advances in diagnostic methods. Early detection in high risk individuals is good through determination of **alpha** fetal protein (AFP) and hepatic ultrasonography. CAT and selective arteriography are valuable to establish the location and the possibility of resection of the tumor. Survival rate is 20% after 5 years. Partial hepatectomy is the only curative treatment. Palliative methods are chemotherapy, regional hyperthermia and Laser.

## BIBLIOGRAFIA

1. Al-Sarraf M., Kithier K, Vaitkevicius VK: Primary liver cancer. *Cancer* 33: 574-582, 1954.
2. Alpert ME, Hunt MR., Davison CS: Primary hepatoma in Uganda. *Am J. Med.* 46: 794-802, 1969.
3. Axe SR., Erozan YS., Ertmatinger SV: Fine needle aspiration of the liver. *Am. J. Clin. Pathol.* 86: 281-285, 1986.
4. Baxter JP., Anthony P: Angiosarcoma of the liver in Great Britain. *Brit. Med. J.* 2: 919-921, 1977.
5. Beasley RP., Linc C., Hwang I., et al: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1: 1129-1133, 1981.
6. Bengmark S., Halfstrom LO: The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. *Cancer* 23: 198-202, 1969.
7. Berg JM., Ketelaar RJ., Rose EF. and Vernon RG: Hepatoma and oral contraceptives. *Lancet, Part. I, 2:* 349-354, 1974.
8. Berk PD., Martin JF., Young RS: Vinyl chloride associated liver disease. *Ann. Int. Med.* 84: 717-730, 1976.
9. Bismut H: Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *Word J. Surg.* 6: 3-9, 1982.
10. Brasfield RD., Bowden L. and McPeak CJ: Major hepatic resections for malignant neoplasms of the liver. *Ann. Surg.* 176: 171-177, 1972.
11. Chlebowski RT., Tong M., Weissman J: Hepatocellular Carcinoma. Diagnostic and prognostic features in North American patients. *Cancer* 53: 2701-2706, 1984.
12. Chuang VP, Wa-Lace S: Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasm. *Radiology* 140: 51-58, 1981.
13. Erlandson R: Diagnostic immunohistochemistry of human tumors: *Am. J. Surg. Pathol.* 8: 615-624, 1984.
14. Falkson G., Gordon RD, Shaw BW: Role of the liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg.* 202: 401-407, 1985.

15. Farhi DC, Shikes RH., Murari PJ: Hepatocellular Carcinoma in young people. *Cancer* 52: 1516-1525, 1985.
16. Foster J., Berman M: Solid liver tumors. Major problems in clinical surgery: Vol XXII, W.S. Saunders, 1977.
17. Grieco MB., Miscall BC: Giant hemangiomas of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 147: 783-787, 1978.
18. Hoch-Liget C: Angiosarcoma of the liver associated with diethylsbestrol. *JAMA* 240: 1510-1511, 1978.
19. Hu-Ch, Han Sh., Lui WY, et al: Monoclonal antibodies against antigens expressed on human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 6: 1396-1402, 1986.
20. Ishuk K, Rubin L: Benign tumors of the liver. *Med. Clin North Am* 59: (4) 995-1012, 1975.
21. Iwatsuki S., Gordon RD., Shaw BW., et al: Role of the liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 202: 401-407, 1985.
22. Jaffe E: Endothelial cells and the biology of factor VIII. *N.Engl. J. Med.* 296: 377-383, 1977.
23. Joishy SK., Balasegaram M., et al: Clinical and chemotherapeutic study of hepatocellular carcinoma in Malaysia. A comparison with African and American patients. *Cancer* 50: 1965-1069, 1982.
24. Jones DR., Smith PM: Progresion of vinyl Chloride induced hepatic fibrosis to angiosarcoma of the liver. *Brit. J. Indus. Med.* 39: 306-307, 1982.
25. Kamal GI, Sesterhenn I: Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Hum Pathol* 15: 839-852, 1984.
26. Kew MC., Geddes EQ., Macnab GM: Hepatitis b antigen and cirrosis in Bantu patients with primary liver cancer. *Cancer* 75: 539-541, 1974.
27. Kew MC., Kirschner MA., Abrahams GE, et al: Mechanism of feminization in primary liver carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 296: 1084-1088, 1977.
28. Konno T., Maeda H., Iwai K., et al: Selective drug targeting and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer* 54: 2367-2374, 1984.
29. Laberge JM., Laing FC, Federle MP., et al: Hepatocellular carcinoma: Assessment of resectability by computed tomography and ultrasound. *Radiology* 152: 485-490, 1984.
30. Lack EE., Neare C., Vawter GF: Hepatocellular carcinoma: Review of 32 cases in childhood and adolescence. *Cancer* 52: 1510-1515, 1983.
31. Lack EE., Neare C., Vawter GF: Hepatoblastoma: A clinical and pathologic study of 54 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 6: 693-705, 1982.
32. Lohiya G., Pirkle H., Hoefs J: Hepatocellular carcinoma in young mentally retarded HBsAg Carriers without cirrosis. *Hepatology* 5: 824-826, 1985.
33. London WT: Primary hepatocellular carcinoma. Etiology, pathogenesis and prevention. *Hum Pathol* 12: 1085-1907, 1977.
34. Lortat-Jacob JL., Robert HG: Hépatectomie droite réglée. *Presse Med.* 60: 42-48, 1969.
35. Malt RA., Van Vroonhoven TJ., Kakumoto Y: Manifestations and prognosis of carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 135: 361-370, 1972.
36. Mark L., Delmore F, Creech J: Clinical and morphologic features of hepatic angiosarcoma in vinyl chloride workers. *Cancer* 37: 149-163, 1976.
37. Moreno CH, de Lima E., Villaraga HR., et al: Hepatoma. *Experiencia en Cali. Col. Med.* 17: 9-14, 1986.
38. Moseley RV: Primary malignant tumors of the liver. A view of the clinical and pathologic characteristics of 47 cases and a discusión of current diagnostic techniques and



- surgical management. *Surg* 61: 674-686, 1967.
39. Nagasue YN, Yuhaka H., Hamada T: The natural history of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 54: 1461-1465, 1984.
40. Niederhuber JE., Ensminger W., Syves J. et al: Regional chemotherapy of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cancer* 53: 1336-1343, 1984.
41. Okuda K: Primary livers cancers in Japan. *Cancer* 45: 2663-2670, 1980.
42. Olweny CL., Toya T., Katangole P: Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. *Cancer* 36: 1250-1257, 1975.
43. Ong GB., Chan KW: Primary carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 143: 31-39, 1976.
44. Ong, GB, Taw JL: Spontaneous rupture of hepato-cellular carcinoma, *Brit Med. J.* 4: 146-149, 1972.
45. Pack GT, Baker HW: Total right hepatic lobectomy: report of a case. *Ann Surg* 138: 253, 1953.
46. Pedersen Ko: Fetuin, new globulin isolated from serum. *Nature (London)* 154: 575-581, 1944.
47. Popper H., Thomas L: Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinylchloride, thorotrast, and arsenic. *Am J. Pathol* 92: 349-375, 1978.
48. Quattlebaum, JK: Massive resection of the liver. *Ann Surg* 137: 787-794, 1952.
49. Regelson W., Kim U., Ospina J: Hemendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowle's solution. *Cancer* 21: 514-521, 1968.
50. Schaff Z., Lapis K., Henson, DE: The liver, in *Pathology of the incipient neoplasia*. Henson de, Albores-Saavedra J. (eds) Philadelphia. London, W.B. Saunders co. pp. 167-202, 1986.
51. Schwartz SI: *Surgical disease of the liver*. New York Mc Graw-Hill Inc, 1964.
52. Seyberth HW, Segre GV, Morgan JL, et al: Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. *N. Engl. J. Med.* 293: 1278-1283, 1975.
53. Shev JC, Sung JL, Chen DS et al: Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. *Cancer* 56: 660-666, 1984.
54. Shev JC, Sung JL, Chen DS, et al: Ultrasonography of small hepatic tumors using high-resolution linear-array real time instruments. *Radiology* 150: 797-802, 1984.
55. Smith TJ., Kemeny MM., Sugarbaker PH, et al: A prospective study of hepatic imaging in the detection of malignant disease. *Ann Surg* 195: 486-491, 1982.
56. Tong MJ., Sun S., Scheaffer BT., et al: Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Ann Intern Med.* 75: 687-691, 1971.
57. Whitlatch S., Núñez C., Pitlik DA: Fine needle biopsy of the liver. A study of 102 consecutive cases. *Acta Cytol* 28: 719-725, 1984.
58. Wilson AJ: Factor VIII related antigen staining by immunoperoxidase technic in smaller laboratories. *Am J. Clin. Pathol.* 81: 117-120, 1984.