

Carcinoma hepático primario en Camagüey (Cuba)

Rafael Segura
Herrera¹

Rafael Pila Pérez²
Rafael Pila Peláez³

¹Especialista de
I Grado en Medicina
Interna
Hospital Manuel
Ascunce Domenech
Camagüey, Cuba

²Especialista de
II Grado en Medicina
Interna. Profesor
Titular del Instituto
Superior de Ciencias
Médicas de
Camagüey, Cuba

³Especialista de
II Grado en Medicina
Interna. Profesor
Instructor del Instituto
Superior de Ciencias
Médicas de
Camagüey, Cuba
Hospital "Manuel
Ascunce Domenech"
Camagüey. Cuba

Correspondencia:
Rafael Pila Pérez
General Gómez # 452
C.P. 70100
Camagüey, Cuba

Resumen

Se presentan 78 casos con cáncer primitivo de hígado estudiados durante los últimos 9 años en los Hospitales Clínicos Quirúrgicos Docentes "Manuel Ascunce", "Amalia Simoni" y Oncológico "Madame Curie" de la ciudad de Camagüey en el período comprendido entre el 1° de enero de 1994 al 1° de noviembre del 2002, ambos inclusive. El diagnóstico se fundamentó en el estudio histopatológico en esta entidad en las citadas instituciones y en el lapso de tiempo antes mencionado. Se pone de manifiesto el aumento de la frecuencia de este proceso en los últimos años. Se comentan los aspectos clínicos, así como los medios diagnósticos de mayor importancia en esta enfermedad en nuestro medio. Se señalan los antecedentes, así como las complicaciones que ocasionaron la muerte en esta neoplasia y los principales sitios de metástasis.

Palabras clave: Carcinoma hepático primario. Características.

Summary

Seventy-eight cases of primitive liver Cancer studied during the last 9 years in the "Manuel Ascunce", "Amalia Simoni" Clinical-surgical Hospitals and the "Madame Curie" of Oncology in the City of Camagüey in the period between the 1st of January of 1994 to the 1st of November of 2002 (both dates inclusive) are presented in this investigations project. The diagnosis was based on histopathologic studies; in this entity in above-named institution and the asid period of time. It is noted the increase in the frequency of this process/pathology in the last years.

The most important clinical aspects and diagnosis procedures in this disease in our area are high lighted (mentioned). The most relevant family and personal histories, as well as the complications that led to the death of these cancer patients and the principal sites of metastasis are also presented.

Key words: Primary hepatic carcinoma. Characteristic.

Introducción

La incidencia de los tumores primarios de hígado corresponde al 1,2% de todas las neoplasias, siendo

su distribución muy amplia y con una frecuencia variable en diferentes partes del mundo¹.

En su etiopatogenia se invoca la intervención de diferentes factores: químicos, aflotoxinas, nitrosaminas, alcohol, factores carenciales y hormonales, siendo muy notoria la relación con las hepatopatías crónicas².

La alta frecuencia con que algunos autores³, han encontrado antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos para hepatitis por virus C, induce a pensar que estos virus están relacionados etiológicamente con el desarrollo del hepatocarcinoma.

La presentación clínica habitual de este tumor es en principio inespecífica, si bien, determinado número de síntomas y signos, así como la afectación brusca de las pruebas de función hepática o la detección de algunos marcadores tumorales hacen muy sugestivo el diagnóstico del hepatocarcinoma⁴.

Este es un tumor relativamente infrecuente en Estados Unidos y Gran Bretaña, donde supone menos del 2,5% de los procesos malignos, no ocurre lo mismo en el Lejano Oriente y África, donde estudios de necropsias señalan cifras elevadas, lo cual ha motivado estudios más profundos en el mundo Occidental, lo que trajo como consecuencia que muchos autores reporten que en algunas zonas es el tumor más frecuente del aparato digestivo⁵.

Ha motivado la realización de este trabajo, conocer la incidencia y características de este tumor en nuestro medio, ya que en nuestro país carecemos de estudios respecto a esta entidad o existen reportes aislados.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo en pacientes con diagnóstico de cáncer primario de hígado (CPH), en los hospitales provinciales "Manuel Ascunce Dome-

nech", "Amalia Simoni" y "Madame Curie" de la ciudad de Camagüey, Cuba, en el período comprendido del 1° de enero de 1994 al 1° de noviembre del 2002.

Se consideró que el universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes, tanto vivos como fallecidos, con el diagnóstico histopatológico de CPH en las citadas instituciones y en el tiempo antes mencionado.

El diagnóstico histopatológico en estos casos fue basado en el estudio de J. Crawford⁶.

Las variables se seleccionaron y agruparon sobre la base de los objetivos planteados, tales como: edad, sexo, color de la piel, procedencia, antecedentes patológicos personales, motivo de ingreso, síntomas y signos, estudios imagenológicos, histopatológicos, así como localización de las metástasis y causa de muerte.

Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas registradas en el Departamento de Estadísticas de las citadas instituciones.

Los datos obtenidos se codificaron manualmente y se procesaron, en una microcomputadora IBM compatible, con el paquete estadístico Microstat para la utilización del fichero, así como para obtener distribución de frecuencias y tablas de contingencia.

Definiciones operacionales

- *Carcinoma hepatocelular*: CPH originado en los hepatocitos⁶.
- *Colangiocarcinoma*: cáncer primitivo que nace del epitelio de los conductos biliares⁶.
- *Ascitis*: colección de líquido que se acumula en la cavidad peritoneal.
- *Alcoholismo*: según los criterios de Klotzky, et al.⁷.
- *a-fetoproteína*: se realizó mediante el método de radioinmunoanálisis (RIA). Se consideró como patológicos cifras superiores a 500 mg/ml.

- *Anticuerpos para virus C*: efectuados por el lector SUMA con el programa UMELISA HVC. Cifra normal de corte: 0,300.
- *Antígeno de superficie B*: por el método inmunoenzimático ELISA.
- *Tomografía Axial Computarizada (TAC)*: se consideraron patológicos imágenes hiperdensas, hipodensas e isodensas en el parénquima hepático.
- *Gammagrafía hepática*: se realizó en el Hospital Oncológico "Madame Curie" utilizando como isótopo radioactivo el fitato. Se consideraron imágenes patológicas cuando existía defecto de la captación del radioisótopo.
- *Ecografía abdominal*: se consideraron patológicas imágenes ecogénicas, únicas o múltiples, en el parénquima hepático.
- *Radiografía de torax y óseas*: se consideró patológicas cuando mostró elevación del hemidiafragma derecho; imágenes de metástasis pulmonares y óseas.

Resultados

La edad se encontró fundamentalmente entre los 60-69 años en 33 pacientes (42,4%). Otro gran número de casos se reportó entre los 50-59 años, con 22 enfermos (28,1%); es de destacar que en edades inferiores a los 50 años sólo se encontraron 10 casos (12,8%). El sexo masculino predominó en esta serie en 54 enfermos (69,2%), sobre el femenino, donde sólo se hallaron 24 (30,8%). El color de la piel blanca fue el más representativo en 46 (58,9%), seguido de los negros en 18 (23,2%), mientras los mestizos y amarillos eran 14 (17,9%).

En cuanto a la procedencia, la gran mayoría de los pacientes fueron procedentes de áreas urbanas con 50 (64,1%), mientras procedían de zonas rurales 28 (35,9%).

En la Tabla 1 se pudo apreciar que el alcoholismo fue el más frecuente de los antecedentes en 28 pacientes (35,9%), seguido por la cirrosis hepática en 25 (32,1%). Las hepatitis B y C representaron el 18% en esta serie.

El motivo de ingreso fue dado principalmente por el dolor abdominal en 23 (29,5%), casi siempre asociado con otras manifestaciones clínicas. Otras causas frecuentes de ingreso fueron la hepatomegalia en 17 (21,8%), la ascitis y la ictericia en el 19,2% y 14,1% respectivamente (Tabla 2).

Tabla 1.
Antecedentes patológicos personales

Antecedentes	N°	%
Alcoholismo	28	35,9
Cirrosis hepática	25	32,1
Hepatitis B	11	14,1
Litiasis biliar	7	8,9
Diabetes mellitus	4	5,1
Hepatitis C	3	3,9

Fuente: expedientes clínicos

En la Tabla 3 constatamos que el síndrome general, con 62 enfermos (79,5%) fue el mayormente informado en la serie; seguido por el dolor abdominal y la fiebre con 66,7% y 37,2%.

En cuanto a los signos, la hepatomegalia fue el de mayor frecuencia en 61 casos (78,2%). A este signo siguieron la ascitis (62,7%) y la ictericia (34,6%).

La ecografía abdominal orientó el diagnóstico en 73 casos (92,7%), la Gammagrafía hepática en 34 de 41 oportunidades en que fue realizada (82,9%), mientras la TAC lo realizó en el 80%. Por otro lado, aconsejamos las radiografías de tórax y estudios óseos que aprecian lesiones, a veces no sospechosas (Tabla 4).

El estudio histopatológico practicado a los 78 pacientes ofreció que 65 eran carcinomas hepatocelulares (83,3%), seguidos por 10 colangiocarcinomas (12,9%), y 3 presentaron un patrón mixto (3,8%).

El CPH, como todo proceso maligno, puede producir metástasis en cualquier órgano; el pulmón fue el mayormente afectado en 31 casos (39,8%), seguido por los ganglios linfáticos regionales en 26 (33,3%) y el peritoneo en 11 (14,1%) (Tabla 5).

Las causas de muerte fueron dadas específicamente por bronconeumonía en 31 (39,8%), hemorragias digestivas en 22 (28,2%) y coma hepático en 14 (17,9%), los cuales eran casos de CPH asociados a cirrosis hepática (Tabla 6). Debemos señalar que de esta serie aún se mantienen vivos 4 pacientes, los cuales son asistidos por el departamento de Oncología.

Discusión

Aunque Mognier Vinard en 1910 intentó indicar, al utilizar la palabra hepatoma, la presencia de una lesión benigna del hígado, posteriormente esta palabra ha asumido un significado maligno y se utiliza para designar una neoplasia procedente de los cordones poligonales del parénquima hepático e incluso para designar todas las neoplasias malignas del hígado.

Es el tipo de cáncer más frecuente en muchas partes de Asia y África. Representa el 70% de todos los carcinomas de Mozambique, el 67% en Senegal, el 50% entre los Bantúes de Africa del Sur y el 20% en la India, China, Taiwan y Filipinas⁸. Por el contrario, en Estados Unidos, Canadá y Europa Occidental, el CPH representa del 2 al 3% de todos los carcinomas². En Japón, más del 90% del CPH es debido al carci-

noma hepatocelular y el 80% de estos es causado por hepatitis por virus C y el 15%, por hepatitis por virus B. En esas zonas casi siempre están presentes los marcadores del virus de la hepatitis B o C con la neoplasia; siendo la enfermedad fulminante y se presenta por debajo de los 40 años de edad⁹. En América Latina el CPH es un tumor de relativa frecuencia como lo demostraron los trabajos de Méndez Sánchez en México¹⁰, Arce¹¹ y Gallego¹² en Perú y de Herrera en el Salvador¹³. Estos autores¹⁰⁻¹³ señalan su relación con los virus de la hepatitis B y C, pero parecen existir algunas alteraciones relacionadas con la dieta y el alcoholismo.

En África el CPH es una enfermedad del adulto joven, en Asia afecta a sujetos de mediana edad, mientras que en Europa Occidental y Estados Unidos es un padecimiento de la madurez y la senectud¹⁴. Esto coincide con los resultados de nuestra investigación.

Shea, *et al.*¹⁵, en un estudio realizado en el estado de la Florida en 2837 casos entre los años 1985 y

Motivo	Nº	%
Dolor abdominal	23	29,5
Hepatomegalia	17	21,8
Ascitis	15	19,2
Ictericia	11	14,1
Fiebre	6	7,7
Melena	6	7,7

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 4.
Motivos de ingreso

Síntomas y signos	Nº	%
Síndrome general	62	79,5
Dolor abdominal	53	66,7
Fiebre	29	37,2
Hepatomegalia	61	78,2
Ascitis	49	62,7
Ictericia	27	34,6
Estigmas hepáticos	20	25,6
Sangramiento digestivo	15	19,2
Esplenomegalia	12	15,4
Purpuras	10	12,8

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 3.
Síntomas y signos

Tipo de examen	Realizados	Patológicos	%
Ecografía abdominal	78	73	92,3
Gammagrafía hepática	41	34	82,9
TAC	40	32	80,0
Radiografía de torax	78	30	38,5
Survey óseo	78	15	19,1

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 4.
Exámenes
imagenológicos

Tabla 5.
Localizaciones metastásicas

Sitio de metástasis	Nº	%
Pulmón	31	39,8
Ganglios linfáticos regionales	26	33,3
Peritoneo	11	14,1
Huesos	10	12,8
Suprarrenales	2	2,5

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 6.
Causas de muerte

Causas	Nº	%
Bronconeumonía	31	39,8
Hemorragias digestivas	22	28,2
Coma hepático	14	17,9
Caquexia	7	9,1

Fuente: expedientes clínicos

1995, encontraron que la enfermedad era más frecuente en negros y descendientes de hispanos en relación con los habitantes blancos de ese estado, lo cual hace creer que el estatus social tenga un valor importante en esta enfermedad. Esta entidad afecta más al color de la piel blanca que la negra, aunque no existe una conclusión definitiva al respecto, ya que en nuestra población es más común el color de la piel blanca, pero Maltz, *et al.*¹⁶ señalan una mayor frecuencia en los blancos.

La proporción entre varones y hembras varía de 2/1 a 9/1, como ocurrió en este trabajo. Tanaka, *et al.*⁵ encontraron que el 60% de sus casos eran hombres y el 40% mujeres. Iguales resultados demuestran Méndez Sánchez¹⁰ y Gallegos Flores¹².

En cuanto a la procedencia, no existe un consenso universal sobre esta situación pero algunos trabajos realizados señalan al medio urbano con mayor frecuencia que el rural¹⁵, como lo apreciamos en esta serie.

Son varios los factores predisponentes en esta entidad, los cuales dependen del área del mundo donde se realicen. Herrera, *et al.*¹³ en México y Donatre y asociados¹⁷ en Perú, señalan que la ingestión de alcohol era la causa fundamental de sus casos, al igual que se presentó en nuestra serie; sin embargo Ruiz, *et al.*¹⁸, en el mismo país, en 136 pacientes, encontraron que la hepatitis B y C fueron los factores predisponentes; ocurriendo lo mismo en una investigación llevada a cabo por Orozco, *et al.* en México¹⁹ y por Naguse, *et al.* en Japón¹⁴.

No está clara la relación por la cual la cirrosis predispone al CPH, aunque puede estar implicada la actividad regenerativa crónica, pero es igualmente

probable que el hígado lesionado se torne más vulnerable a los carcinomas ambientales¹⁶. Inove, *et al.*²⁰, y Wilkens, *et al.*²¹, señalan que del 80 al 90% de los CPH se originan en hígados cirróticos, pero Mucci y asociados²², en un estudio realizado en Grecia, encontró que casi todas las mujeres habían ingerido anticonceptivos orales, lo cual no reportamos.

Otras investigaciones²³ señalan otras causas como la diabetes mellitus y la hemocromatosis como factores importantes; nosotros la referimos sólo en el 5,1% de nuestros casos. Se ha sospechado que la aflatoxina B, un hepatocarcinógeno, contribuye a la prevalencia del cáncer de hígado en áreas tropicales del mundo, especialmente en África, donde McDonald¹ señala que los granos y los frutos almacenados inadecuadamente se contaminan por *Aspergillus flavus*. Ludwick² opina que la aflatoxina suprime la inmunidad mediada por células y favorece el desarrollo de infecciones por virus de la hepatitis B.

El dolor abdominal fue la mayor causa de ingreso en el 29,5% de nuestra serie; Donatre, *et al.*¹⁷ lo reportan en el 80%, mientras que Ruiz y asociados¹⁸ lo hacen en el 73%. La ascitis constituye otro importante motivo de ingreso, encontrándose en esta serie en el 19,2%, mientras que Chan, *et al.*²⁴ la notificaron en el 60%. La fiebre, causa frecuente de ingreso médico, se reportó en esta investigación como causa de ingreso en el 7,7%, lo que se debe generalmente a la presencia de un foco séptico localizado.

Huaman Guerrero²⁵ encontró como síntomas más frecuentes al dolor abdominal, el síndrome general y la fiebre; mientras Herrera, *et al.*¹³ señalan como más reportadas el síndrome general, el dolor abdominal y la ictericia. Nosotros pudimos verificar que los síntomas más frecuentes fueron el síndrome general, el dolor abdominal y la fiebre.

La hepatomegalia es el signo más importante y ha sido reportada por todos los autores¹³⁻²⁰, haciéndose más evidente entre los pacientes no cirróticos, debido a la tendencia que tiene el hígado cirrótico a disminuir de tamaño en muchos casos.

En ninguno de los enfermos de esta serie constatamos aumento brusco de la ascitis o del bazo, lo que podría sugerir la posibilidad de trombosis de la porta o esplénica, como es señalado por Okuda en sus estudios²⁶.

La radiografía de tórax, resultó patológica en nuestra serie en el 38,5%, es muy valiosa en pacientes sospechosos de presentar neoplasia hepática; este examen puede mostrar la presencia de metástasis pulmonares y a nivel óseo. González Quintana²⁷ reporta

una positividad de un 50%. La Gammagrafía hepática es poco costosa y ofrece un mínimo de riesgo al enfermo, demostrándose lesiones ocupantes de espacios únicos o múltiples hasta en el 82,9%, otros autores señalan iguales resultados^{3,4}. La falta de especificidad de la Gammagrafía hepática en muchos casos constituye un obstáculo para el diagnóstico, es por ello que Smith²⁸ ha evaluado conjuntamente las pruebas de función hepática con este proceder.

La ecografía abdominal es otro examen, no agresivo y de bajo costo, que ofreció el diagnóstico o su orientación en el 92,3%; otros autores reportaron este examen con una positividad que oscila entre un 82 y 90%^{8,11}.

La angiografía, la gammagrafía hepática, la TAC y la ecografía abdominal son sumamente útiles, pero no pueden diferenciar tumores primarios de los secundarios, ni los benignos de los malignos^{12,20}. La TAC ofreció un 82% de positividad en esta serie, mientras que Hsu-Chong, *et al.*²⁹ la reportaron en el 90% de su estudio,

La laparoscopia con biopsia hepática es de utilidad a pesar de no existir información detallada sobre su uso en esta entidad, sin embargo algunos investigadores^{13,14,19} reportan una positividad con esta técnica entre el 85 y 90%.

El hepatocarcinoma fue encontrado en nuestra serie en el 83,3% y el colangiocarcinoma en el 12,8%. Herrera, *et al.*¹³ reportaron al hepatocarcinoma en el 72% de sus casos y al colangiocarcinoma en el 15%. Todos los autores⁶ señalan que el origen hepatocelular es mucho más frecuente en proporción de 9:1 o 10:1, como lo evidenciamos en este estudio.

En cuanto a las metástasis, las principales localizaciones fueron en pulmón y ganglios linfáticos regionales, en la mayoría de los trabajos realizados por otros autores^{22,30}. El tumor hizo metástasis a ganglios linfáticos entre 39 y 40% y a pulmón entre el 27 y 30%, lo que se asemeja a nuestros resultados.

La mayoría de los pacientes estudiados, fallecieron debido a bronconeumonía (39,8%), hemorragias digestivas (28,2%) y coma hepático, posiblemente en relación con la cirrosis hepática subyacente; lo que es similar a los resultados de otros investigadores^{13,17,27}.

Debemos señalar que el diagnóstico de esta enfermedad se hizo en etapas avanzadas, por lo que al revisar los expedientes clínicos el promedio de vida fue de 12-18 meses, muy similar al reportado por otros autores^{5,8,29}, que oscila entre 9 y 16 meses.

Conclusiones

1. El CPH es más frecuente entre los 60 y 69 años, en el sexo masculino, color de piel blanco y procedencia urbana.
2. Los antecedentes patológicos de mayor importancia fueron el alcoholismo, la cirrosis hepática y las hepatitis por virus B y C.
3. El motivo de ingreso más frecuente fue el dolor abdominal, seguido por hepatomegalia y la ascitis. Los síntomas y signos más relevantes correspondieron al síndrome general, el dolor abdominal y la hepatomegalia.
4. Los exámenes imagenológicos que resultaron patológicos con mayor frecuencia fueron la ecografía abdominal, la gammagrafía hepática y la tomografía axial computarizada.
5. El carcinoma hepatocelular fue el tipo histológico predominante en los pacientes estudiados.
6. El pulmón y los ganglios linfáticos fueron los sitios más frecuentes de localizaciones metastásicas.
7. Las principales causa de muerte fueron la bronconeumonía y los sangramientos digestivos.

Bibliografía

1. Mc Donald R. Primary carcinoma of the liver. A clinic pathology study of 121 cases. *Arch Int Med* 1978; 99:266-7.
2. Lutwick L. Relation between aflatoxin, hepatitis B virus and hepato-cellular carcinoma. *Lancet* 1999;11: 755-7.
3. Makino Y, Shiraki K, Sugimoto K, Ito T, Yamanaka T, Fujikawa K, *et al.* Histological features of cirrhosis with hepatitis C virus for prediction of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Anti Cancer Res* 2000;20: 3709-15.
4. Bourgaux J, Ponsoda P, Raffanel C, Ribard D, Poudenroux P, Bolmes J, *et al.* Highly elevated alphafetoprotein and hepatic cirrhosis. It is not always hepatocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;212:1071-6.
5. Tanaka H, Tsukama J, Oshima A. Epidemiology of primary liver cancer in Japan. *Gan To Kagaku Ryocto* 2001;28:151-4.
6. Crawford J. El hígado y las vías biliares. En: *Robbins: Patología Estructural y Funcional*. 6ª ed, Cotran R, Kumar V, Collins T (eds). Madrid: Ed McGraw-Hill-Interamericana, 2000;926-9.
7. Klotzky A, Friedman G, Armstrong M. The relationship between alcoholic beverage use and other traits to blood

- pressure; A new Kaiser permanent study. *Circulation* 1986;73:628-35.
8. Neumayr A, Mc Sweem R. Liver Tumors: new aspects. *Hepatogastroenterology* 1991;38:13-7.
 9. Kim H, Chung Y, Song B, Kim J, Yang S, Lee Y, *et al*. Expression of transforming growth factor beta-1 in Chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection. *Korean J Intern Med* 2000; 15:165-70.
 10. Méndez M, Becerril R, León G, Mejía R, Matamoros J, Marquez E. Carcinoma primario del hígado: a propósito de seis casos. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;53:41-7.
 11. Arce R, Leon J, Cuellar L. Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B causante del hepatocarcinoma. *Rev Gastroenterol de Perú* 1996;88:110-6.
 12. Gallego J. *Marcadores tumorales específicos por inmunohistoquímica del carcinoma primario de hígado en el HMS - IPSS, enero de 1992 - junio de 1997*. Perú: Tesis doctoral Universidad Nacional de San Agustín, 1998.
 13. Herrera M, Pérez Tamayo R, Uribe M, Sosa R, Orozco H. Cáncer primario de hígado. Experiencia de 67 casos estudiados en el Instituto Nacional de Nutrición (El Salvador). *Rev Invest Clin* 1995;36:103-7.
 14. Nagasue N, Ono T, Yamanoi A, Kuhno H, Assal O, Taniura H, *et al*. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Br J Surg* 2001;88:515-22.
 15. Shea K, Fleming L, Wilkinson J, Woltler B, Mc Kinnon J. Hepatocellular carcinoma in Florida. Ethnic and social distribution. *Cancer* 2001;91:1046-51.
 16. Maltz C. Hepatocellular carcinoma. New directions in etiology. *Am J Gastroenterol* 1990;84:861-5.
 17. Donatre M, Bussalleu A, Berrios J, Cok J. Carcinoma primario de hígado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (enero 1969 - abril 1997). Hallazgos clínicos y de laboratorio. *Rev Gastroenterol Perú* 1999;19:15-25.
 18. Ruiz E, Almonte M, Pizarro R, Celis J, Montalbeti J, Urbano R. Infección con virus de la hepatitis B y hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Perú. Estudio de casos y controles. *Rev Gastroenterol de Perú* 1999;18:199-212.
 19. Orozco H, Mercado M. Cáncer primario del hígado. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62:227-34.
 20. Inove Y, Shiraki T, Dol H, Yamakana N, Sato S. A case study of hepatocellular carcinoma in Hyogo Prefecture. *Kobe J Med Sci* 2000;46:181-8.
 21. Wilkens L, Bredt M, Flemming P, Becker T, Klemp Naver J, Kreipe H. Differentiation of liver cell adenomas from well differentiated hepatocellular carcinomas by comparative genomichybridization. *J Pathol* 2001;193: 176-82.
 22. Mucci L, Kuren H, Tamimi R, Lagiw P, Spanus S, Trichopoulos D. Age and menarche and age at menopause relation to hepatocellular carcinoma in women. *BJOG* 2001;108:291-4.
 23. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda J, Sugiyama K, Kiriyaama S, *et al*. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus. *Histopathology* 1999;23:847-9.
 24. Chan C. Primay carcionama of the liver. *Med Clin North Am* 1975;69:989-94.
 25. Huaman Guerrero M, Tello A, Guevara M. Cáncer primario del hígado. *Rev Soc Cir Perú* 1996;2:82-7.
 26. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepathology* 1997;15:948-63.
 27. González Quintana J. Tumores primitivos y metastásicos del hígado. Revisión de 2683 necropsias en el Instituto Nacional de Oncología. *Rev Cub Cir* 1981;20:231-43.
 28. Smith I. Comparison of gray-scale ultrasound with others methods for the detection of liver metastases from breast carcinoma. *Clin Oncol* 1996;22:247-9.
 29. Hsu-Chong T, Rabinowitz G. Ultrasonography and computer tomography of the liver. *Am J Radiol* 1990; 28:331-9.
 30. Ogunbiyi J. Hepatocellular carcinoma in the developing world. *Semin Oncol* 2001;28:179-87.