

Carcinoma hepatocelular. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Ricardo Mondragón Sánchez*, Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo*, Dr. Juan Manuel Ruiz Molina*, Dr. Roberto Herrera Goepfer**, Dr. Luis Fernando Oñate Ocaña*, Dr. Vincenzo Aiello Crocifoglio*,

* Departamento de Gastroenterología, División de Cirugía. ** Unidad de Patología Instituto Nacional de Cancerología, México D.F.

RESUMEN Antecedentes. El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor poco común en México, corresponde al 1.4% de todas las neoplasias malignas, en contraste con otros países como los del sureste de Asia, Japón y los localizados al sur del Sahara, en donde su incidencia es sumamente elevada. Frecuentemente es diagnosticado en etapas clínicas avanzadas impidiendo así una cirugía curativa. **Objetivo.** Analizar las características generales de pacientes con CHC, así como su manejo. **Métodos.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal de 63 casos documentados por histología de CHC. **Resultados.** Treinta y dos pacientes fueron del sexo masculino (50.7%), 31 del femenino, la edad promedio fue de 56 años, 18 tenían historia de alcoholismo. La hepatomegalia, el dolor abdominal y la pérdida de peso fueron los datos predominantes. El alfa-fetoproteína (AFP) fue positiva en el 55% de los casos, el ultrasonido y la tomografía computada de abdomen fueron los estudios de mayor utilidad. El 56% tenía asociación a hepatopatía crónica, 51% a cirrosis alcohólica, 43% a cirrosis por otra causa no determinada y 6% a hepatitis crónica. Setenta por ciento se diagnosticó en etapa clínica II, 17% en etapa III. Sólo un 31% fue llevado a cirugía, de los cuales en el 70% se efectuó únicamente laparotomía y biopsia, 15% resección hepática y 15% desarterialización, 54% no recibió ningún tratamiento. Las complicaciones postoperatorias fueron del 25% y la mortalidad del 20% con supervivencia promedio de 10 meses. **Conclusiones.** El CHC es un tumor raro en nuestro medio. La mayoría de los casos se diagnosticaron en etapas avanzadas. La relación hombre mujer fue similar, contrario a lo reportado en la literatura. El porcentaje de AFP elevada fue bajo (55%). Por lo avanzado de la enfermedad y/o las malas condiciones de los pacientes, la mayoría se consideraron irresecables por lo que es necesario evaluar otras formas de tratamiento. Es recomendable identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar CHC para realizar detección y tratamiento oportuno.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular, cirrosis, tumores de hígado, cáncer hepático primario.

SUMMARY Background. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare tumor in Mexico. Stands in the 21st place, corresponding to 1.4% of all malignant tumors. However in Southeast Asia, Japan and Sub-Sahara Africa, its incidence is very high. Frequently this tumor is diagnosed in late clinical stages and curative surgery is difficult to perform. **Objectives.** To analyze the general features of patients with HCC, and its management in our hospital. **Methods.** An observational, transversal retrospective study was performed with 63 patients with histological proved HCC. **Results.** Thirty-two were male (50.7%) and 31 female, the mean age was 56 years, 18 had history of alcohol abuse. Liver enlargement, abdominal pain and weight loss were the most common clinical manifestations. The alpha-fetoprotein (AFP) was positive in 55% of the patients, ultrasonography and computed tomography were the most useful studies. Fifty-six percent had associated chronic liver pathology, of which 51% had alcoholic cirrhosis, 43% had cirrhosis of other undetermined origin, and 6% had chronic hepatitis. Seventy percent were diagnosed in clinical stage II, 17% in stage III. Only 31% were taken to surgery, of which laparotomy and liver biopsy was performed in 70%, liver resection in 15%, liver dearterialization in 15%. Fifty-four percent of all cases did not received any kind of treatment. Postoperative complications occurred in 25% and the operative mortality was 20%, with a mean survival time of 10 months. **Conclusions.** HCC is a rare tumor in our country. All cases were diagnosed in late clinical stages. The male-female ratio was 1:1. AFP was positive in only 55% of cases. Due to the late stages at presentation or poor clinical conditions, most tumors were considered irresectable, thereby other forms of management need to be evaluated in order to define its place. It is important to identify patients with higher risk of HCC for an early detection and management.

Key words: Hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, liver tumors, primary liver cancer.

INTRODUCCION

El Carcinoma Hepatocelular (CHC) es de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo. Su incidencia aproximada es de 1,000,000 de nuevos casos por año^{1,2} y ésta varía de acuerdo a la población estudiada; en países como China, Taiwán, Corea y la región Sur del Sahara se presentan 30 casos por 100,000 habitantes.^{3,4} En contraste con Europa del Norte y Estados Unidos de Norteamérica cuya incidencia es de 4 casos por 100,000 habitantes.^{2,5} En México, es un tumor poco común, corresponde al 1.4% de todas las neoplasias malignas⁶ y la incidencia en series de autopsias es de 0.56 al 1.2%.^{7,8} cifra comparable a la reportada por otros países de Latinoamérica.^{9,10} En las últimas dos décadas, autores en diversas partes del mundo han reportado un incremento en la incidencia de esta tumoración^{11,12} hallazgo que concuerda también con la reportada en México.¹³

El CHC es una neoplasia altamente letal, la sobrevida media reportada en diversas series varía de tres a seis meses después de que se establece el diagnóstico^{4,5} y desafortunadamente ésta no ha podido incrementarse por persistencia de factores tales como: detección tardía de la enfermedad, elevada relación con cirrosis hepática, la cual se encuentra presente en un 60 a 90 por ciento de los casos^{14,15} y hace que la cirugía resectiva tenga una elevada morbimortalidad.^{16,17} Otros factores los constituyen la multicentricidad común en este tipo de neoplasias y la falta de respuesta adecuada a tratamientos con quimioterapia y radioterapia.¹⁸ La experiencia en el manejo de esta tumoración en México es escasa y a pesar de ser una neoplasia poco frecuente, analizamos los casos observados en el Instituto Nacional de Cancerología en los últimos diez años.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de CHC del servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido entre enero de 1985 y diciembre de 1994. Se analizaron diferentes variables tales como: historia clínica, exámenes de laboratorio y gabinete, resultado histopatológico y tipo de tratamiento elegido.

RESULTADOS

De un número total de 90 pacientes con diagnóstico de CHC, para fines de análisis se seleccionaron 63 únicos que contaban con confirmación histopatológica.

Treinta y dos de ellos (50.7%) fueron del sexo masculino y 31 (50.3%) del femenino. El rango de edad varió de 16 a 87 años (\bar{x} : 56 años) (Figura 1). Dieciocho pacientes tenían antecedente de alcoholismo, (16 hombres y dos mujeres), 22 tenían antecedente de tabaquismo intenso (18 hombres y cuatro mujeres). El tiempo de evolución del inicio de la sintomatología al momento del diagnóstico varió de 15 días a 24 meses (\bar{x} : 4 meses).

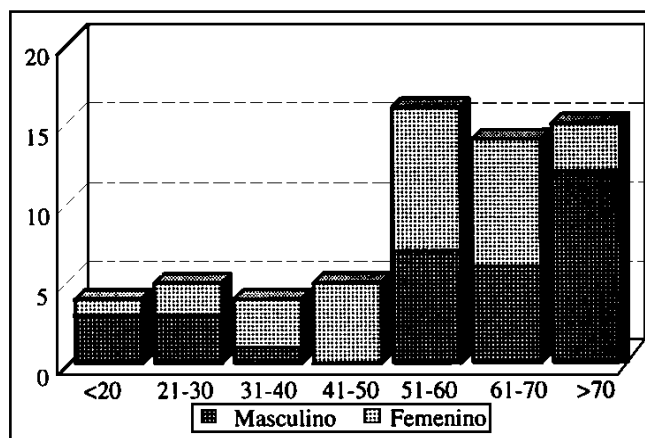


Figura 1. Distribución por edad y sexo de pacientes con carcinoma hepatocelular.

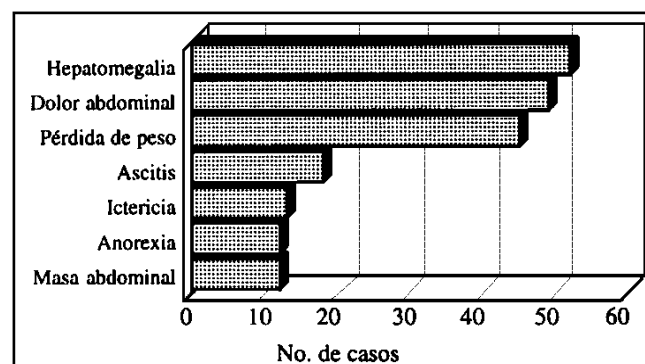


Figura 2. Manifestaciones clínicas del grupo de pacientes estudiados.

CUADRO 1
ESTUDIOS DE LABORATORIO DE LOS
PACIENTES ESTUDIADOS

Estudio	Rango	\bar{x}
Hemoglobina	(7-20 mg/dL)	13
Hematócrito	(23-60 %)	40
Leucocitos	(1,500-39,200/mm ³)	9,993
Plaquetas	(28,100-620,000/mm ³)	266,000
Glucosa	(56-674 mg/dL)	111
Creatinina	(0.7-2.4 mg/dL)	13

La hepatomegalia fue la manifestación clínica más frecuente, presentándose en 51 (82%) casos, seguida de dolor abdominal de tipo pesantez en 50 (80%) localizado a epigastrio, hipocondrio derecho y mesogastrio, 46 (74%) pacientes refirieron pérdida de peso, 18 (25%) tenían ascitis, y 13 (20%) ictericia (*Figura 2*). Los estudios de laboratorio al momento de ingreso no demostraron alteraciones importantes que ayudaran al diagnóstico, y se muestra en el *cuadro 1*. Las pruebas de funcionamiento hepático se encontraron alteradas en el 80% de los casos y se anotan en el *cuadro 2* al igual que la determinación de pruebas de coagulación y detección de otros parámetros. La fosfatasa alcalina se determinó en unidades Bodansky hasta 1990 y posteriormente en unidades Internacionales. Se determinó alfa-fetoproteína sólo en 54 casos, resultando mayor de 10 ng/dL en 30 (55%) y el rango de los valores varió de 1-3,000,000 ng/dL (\bar{x} : 75,836). De estos, sólo 17 mostraron valores mayores de 500 ng/dL. El antígeno carcinoembrionario varió de 1-94 ng/dL (\bar{x} : 57 ng/dL). El método imagen que se utilizó con mayor frecuencia como auxiliar en el diagnóstico fue la tomografía computada (TC) en 46 de los 53 casos (*Figura 3*), seguido del ultrasonido (USG) en 42, el gammagrama hepático en cinco y la angiografía hepática en cuatro. En todos los casos se obtuvo muestra para estudio histopatológico, a 31 se les realizó biopsia hepática por vía percutánea, por laparotomía a 21 y laparoscopia a ocho. En un caso se obtuvo muestra de una metástasis ganglionar cervical, en otro se realizó el diagnóstico postmortem y en otro se realizó el diagnóstico después de una mandibulectomía por una metástasis ósea.¹⁹ El estudio histopatológico demostró hepatocarcinoma sólido en 58 casos (92%), dos quísticos, dos de la variedad fibrolamelar y un caso se reportó asociado a colangiocarcinoma. En 35 (56%) casos se demostró asociación a enfermedad hepática desconociendo el tiempo de evolución de la misma hasta la aparición de la tumoración de los cuales, 18 (51%) tenían cirrosis hepática por alcohol, 15 (43%) cirrosis por otra causa no determinada ya que no se tomaron en forma rutinaria marcadores serológicos de hepatitis viral y dos (6%) casos hepatitis crónica. Se utilizó la clasificación clínica de Okuda²⁰ para evaluar en forma retrospectiva la extensión de la enfermedad. Siete pacientes (10%) se encontraron en etapa I, 44 (70%) en etapa II, 10 (17%) en etapa III y dos (3%) no pudieron ser clasificados (*Figura 4*).

Treinta y cuatro pacientes (54%) no recibieron tratamiento por causas diversas tales como: malas condiciones generales del paciente, enfermedad tumoral avanza-

CUADRO 2
PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO EN
PACIENTES ESTUDIADOS

Estudio	Rango	\bar{x}
B. total	(0.1-11 mg/dL)	2.1
B. directa	(0.1-11 mg/dL)	1.5
B. indirecta	(0.1-4 mg/dL)	0.7
TGO	(7-845 UI)	119.6
TGP	(6-284 UI)	59
FA*	(8-103 UB)	30.1
FA**	(55-594 UI)	279.4
GGT	(15-583 U/L)	265
Albúmina	(1.7-7.1 mg/dL)	3.4
TP	(43-100%)	81.5

TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: transaminasa glutámico-pirúvica, FA*: fosfatasa alcalina (U. Bodansky), FA**: fosfatasa alcalina (U. Internacionales), GGT: gammaglutamil transpeptidasa, TP: tiempo de protrombina.

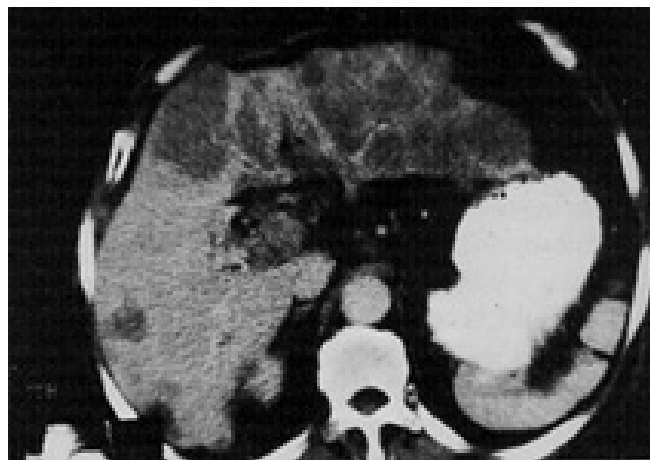
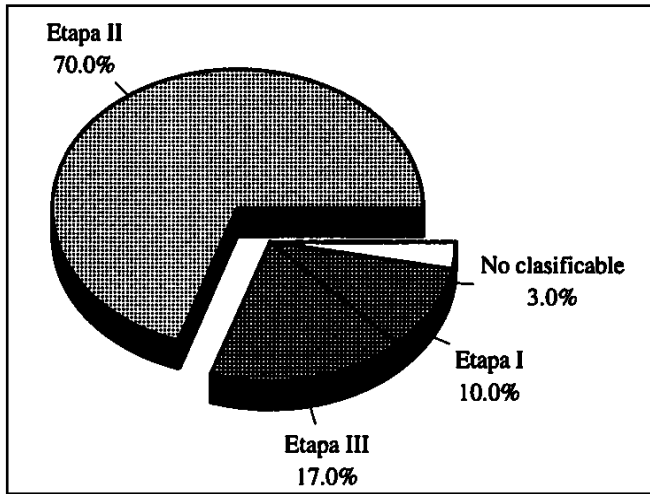


Figura 3. Tomografía computada que demuestra una lesión hipodensa en el lóbulo izquierdo multilobulada con nódulos satélites en el lóbulo derecho en un hígado cirrótico.

da, enfermedad hepática de base avanzada, rechazo a la propuesta de manejo, etc. Ocho pacientes (12%) recibieron diferentes esquemas de quimioterapia a base de adriamicina, ciclofosfamida, cisplatino y metotrexato en dosis de acuerdo a peso y superficie corporal de los cuales, dos suspendieron el tratamiento por toxicidad, una paciente lo recibió como adyuvante a resección hepática y falleció seis años después de la cirugía por recurrencia tumoral, cuatro recibieron quimioterapia como única forma de tratamiento y sobrevivieron ocho meses en promedio. Ocho pacientes de los que recibieron quimioterapia recibieron tamoxifeno. Veinte pacien-



DISCUSION

El carcinoma hepatocelular es un tumor raro en México. Estudios en autopsia han demostrado una frecuencia del 0.56 al 1.2%^{7,8} que a diferencia de otros países no ocasiona un problema importante de salud pública. La diferencia geográfica en la frecuencia de esta tumoración, parece depender de la asociación de esta neoplasia con hepatotoxinas como el alcohol y la aflatoxina B²¹ e infecciones por el virus de la hepatitis B o C.^{16,21,22} La cirrosis hepática, en especial la variedad macronodular se encuentra asociada hasta en un 90% de los pacientes con CHC.¹⁶ En México, la frecuencia de esta variedad de cirrosis es menor, predominando la variedad micronodular y la causa principal de cirrosis es el alcoholismo.^{7,8} Estos hallazgos junto con otros factores epidemiológicos pueden explicar la baja incidencia del CHC en nuestro país. El carcinoma hepatocelular ocurre de tres a ocho veces más frecuentemente en el hombre que en la mujer,^{3-5,22} la relación hombre mujer en este estudio fue de 1:1, hallazgo que no hemos podido explicar ya que en estudios previos en nuestro país han demostrado que la relación hombre mujer es mayor (3-2:1).^{8,13,23} El CHC ocurre en cualquier grupo de edad. Sin embargo, en países de occidente se presenta habitualmente entre la quinta y séptima década de la vida a diferencia de países de Asia y Africa donde se presenta con mayor frecuencia entre la segunda y cuarta década de la vida. Esta distribución parece depender de la temprana exposición al virus de la hepatitis B en esos países.²⁴ Las manifestaciones clínicas más frecuentes son hepatomegalia, dolor abdominal, pérdida de peso y ataque al estado general las cuales comúnmente se encuentran asociadas a otras manifestaciones relacionadas con enfermedad hepática de base como ictericia, ascitis y

Figura 4. Distribución de los pacientes según la clasificación clínica de Okuda.

tes fueron intervenidos quirúrgicamente, a 14 de ellos se les realizó laparotomía y biopsia hepática, a 3 se les realizó desarterialización hepática la cual consistía en ligadura de la arteria hepática común y sección de los ligamentos suspensorios del hígado, a 3 se les realizó resección hepática; dos de ellos hepatectomía derecha y uno trisegmentectomía (Figura 5). Cinco pacientes presentaron complicaciones postoperatorias mayores, cuatro presentaron hemorragia intraabdominal que fue la causa de muerte, uno presentó necrosis de tejido hepático después de una desarterialización, la cual fue manejada en forma conservadora con antibióticos y drenaje percutáneo y posteriormente recibió quimioterapia. Un paciente fue manejado con radioterapia. La sobrevida media de este grupo de pacientes fue de cuatro meses con rango de un mes a seis años.

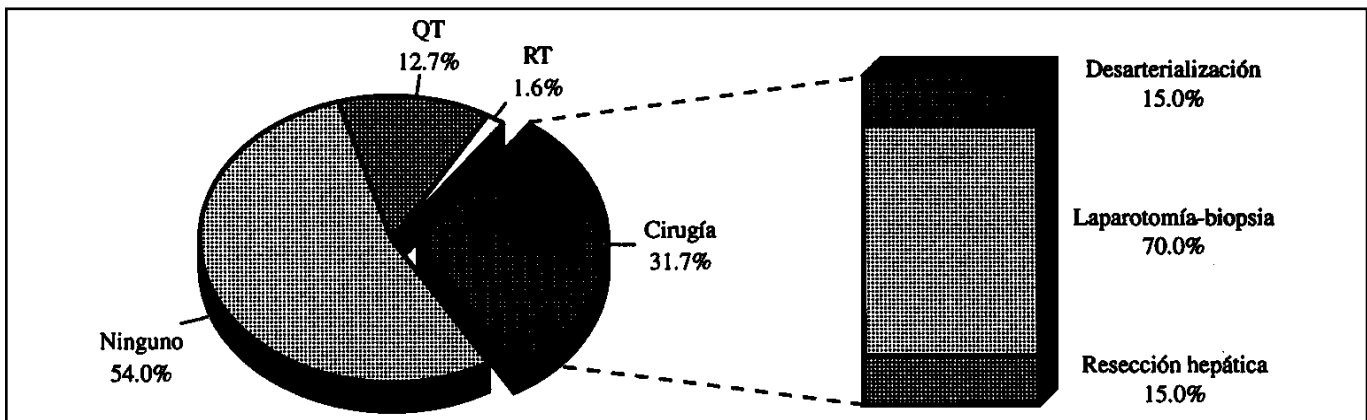


Figura 5. Formas de tratamiento elegido en el grupo de pacientes estudiados.

encefalopatía. Los estudios de laboratorio que pueden orientar al diagnóstico son las pruebas de funcionamiento hepático, las cuales frecuentemente se encuentran alteradas. Estas, demuestran la presencia de hepatopatía crónica de base o enfermedad neoplásica avanzada que ocasiona compresión de las vías biliares, inflamación y/o necrosis celular.²⁵ En los últimos años la determinación de alfa-fetoproteína ha sido útil en la detección y diferenciación de las lesiones focales dentro del parénquima hepático.²⁶ Sin embargo, su especificidad y sensibilidad no es alta como ha podido ser corroborado en este estudio donde sólo el 55% de los pacientes con CHC la presentaron mayor a 10 ng/mL y únicamente la mitad de los casos de este grupo de análisis tuvieron valores iguales o mayores de 500 ng/mL. Cuando se toma en cuenta estos valores, el valor predictivo positivo del AFP para CHC se acerca al 98%.²⁷ Tradicionalmente los métodos de imagen que ayudan a realizar el diagnóstico son el ultrasonido y la tomografía computada abdominal los cuales fueron utilizados con mayor frecuencia en nuestra institución. La TC tiene una elevada sensibilidad y especificidad cuando se utiliza la técnica dinámica la cual puede diferenciar las lesiones benignas de las malignas.^{28,29} La imagen tomográfica habitual del CHC es el de una lesión vascular e hiperdensa que incrementa su densidad a la administración de material de contraste en una forma irregular.²⁹ La TC tiene además la ventaja de detectar la presencia de enfermedad extrahepática como la linfadenopatía, invasión vascular, trombosis tumoral y cortocircuitos arterioportales.³⁰ Técnicas como la arteriografía portal han incrementado la detección de lesiones de menor tamaño.³¹ Otros estudios como la resonancia magnética (RM), han demostrado ventajas sobre la TC en la detección de lesiones menores de 2.5 cm, en la diferenciación entre la presencia o no de cápsula, la diferenciación entre nódulos de regeneración y tumorales en el hígado cirrótico, la presencia de trombos tumorales,^{32,33} así como la diferenciación de lesiones vasculares benignas como el hemangioma cavernoso.³⁴

La resección hepática sigue siendo la forma ideal de tratamiento para los pacientes con CHC, ya que es la única posibilidad terapéutica que ofrece sobrevida a largo plazo. Desafortunadamente en nuestro hospital (el cual es un centro de referencia con predominio de pacientes de medio socioeconómico y cultural bajo) la mayor parte de los pacientes que se presentan con esta tumoración llegan en etapas clínicas avanzadas y no son candidatos a resección quirúrgica, ya que se presentan cuando la tumoración es palpable, presentan síndrome neoplásico o presentan datos clínicos de hepatopatía cró-

nica avanzada asociada a CHC lo que impide una cirugía resectiva, por lo que sólo el 4.7% de los pacientes fueron resecados. Cuando la cirugía resectiva se lleva a cabo la mayoría de las series quirúrgicas reportan sobrevidas entre el 55 y el 80 por ciento a un año y entre 25 al 39 por ciento a cinco años.³⁵⁻³⁸

La cirrosis, la cual se observa hasta en el 90% de los casos,^{15,16,36} hace que las resecciones hepáticas en este tipo de pacientes estén asociadas a una elevada morbimortalidad intra y perioperatoria. La cirrosis, habitualmente se asocia a un compromiso importante en la función hepática, cursando con trombocitopenia y coagulopatía responsables del incremento en el riesgo de sangrado intraoperatorio, pudiendo ocasionar descompensación de la función hepática en el postoperatorio como se observó en cuatro de los pacientes.^{4,39} La mortalidad operatoria en pacientes no cirróticos es del 3% a diferencia de pacientes cirróticos en donde varía del 7 al 25%.^{4,36,39} La multicentricidad, es otro factor adverso importante en pacientes con CHC. Pichlmayr y cols,⁴ reportaron que a los pacientes que se les realizó resección hepática en tumores multifocales la sobrevida fue significativamente menor que los que presentaron tumores unifocales. El tamaño tumoral es también un factor importante tanto en resecabilidad como en sobrevida. Kinami y cols,⁴⁰ mostraron que tumores mayores de 5 cm tienen una resecabilidad de sólo 41% comparado con 89% en tumores menores de 5 cm. Nagao y cols.³⁸ informan que tumoraciones menores de 5 cm tienen una sobrevida del 80% comparado con 40% en menores de 5 cm a cinco años.

La baja frecuencia del CHC en nuestro país no justifica el desarrollo de programas de detección oportuna, y ello conlleva a que desafortunadamente la gran mayoría de los casos observados muestran lesiones de gran tamaño como los casos que se analizan en este estudio, donde el 82% de ellos son tumores mayores de 15 cm que impiden las posibilidades de cirugías resectiva. Es de suma importancia el desarrollo de otras formas de tratamiento para este tipo de lesiones; en los últimos años, el trasplante hepático ha demostrado gran aceptación en enfermedad hepática en estadio terminal. Los resultados en pacientes seleccionados con CHC tienen una sobrevida libre de enfermedad a largo plazo igual o mejor que pacientes resecados.^{16,41} La hepatectomía total con trasplante hepático tiene especial indicación en pacientes con tumoraciones pequeñas (menores de 5 cm) asociados a disfunción hepática severa. Sin embargo, la aplicación de este procedimiento para esta tumoración en nuestro país es sumamente difícil. Otras formas de

tratamiento como la quimioterapia intravenosa o intraarterial, no han demostrado ventajas en paliación o sobrevida sobre la cirugía.⁴² La desarterialización hepática que fue utilizada en algunos de nuestros casos presenta mayor mortalidad operatoria con una menor sobrevida a mediano plazo.⁴³ La inyección percutánea de alcohol ha encontrado su lugar en tumoraciones pequeñas.⁴⁴ Recientemente la quimioembolización transarterial y el uso combinado de quimioterapia intra-arterial, radioterapia y desarterialización han demostrado resultados muy promisorios en tumores irresecables y seguramente en el futuro con estudios prospectivos encontrará un lugar específico en el manejo del CHC que pueda ser aplicable a nuestros pacientes.^{45,46}

Con esto podemos concluir que el CHC es un tumor raro en nuestro medio, la relación hombre mujer fue similar, el alfa feto-proteína tiene una baja sensibilidad en el diagnóstico. Desafortunadamente los casos que se observaron fueron en estadio avanzado impidiendo así una cirugía resectiva por lo que es necesario encontrar nuevas formas de manejo que permitan ofrecer a pacientes con CHC irresecables una mejor expectativa de vida.

REFERENCIAS

- London WT. Primary hepatocellular carcinoma. Etiology, pathogenesis and prevention. *Hum Pathol* 1981;12:1085-1097.
- Rustgi VK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:545-551.
- Wanebo HJ, Falkson G, Order S. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia JB, Lippincott, 1989:836-874.
- Pichlmayr R, Ringe B, Bewstein WO y cols. Approach to primary liver cancer. *Recent Results Cancer Res* 1988;110:65-73.
- Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treat Res* 1988;15:1-31.
- Secretaría de Salud. Compendio de estadísticas de morbilidad por neoplasias malignas 1982-1989. *Registro Nacional del Cáncer*. Ed. Dirección General de Epidemiología, S.S. México 1993.
- López-Corella E, Ridaura-Sanz C, Albores-Saavedra J. Primary Carcinoma of the liver in Mexican adults. *Cancer* 1968;22:678-685.
- Ramos-Martínez E, González-Quezada A, Castillo-Foncerrada G, Velasco-Avilés F, Aguirre-García J. Carcinoma Primario del Hígado. *Rev Invest Clin (Mex)* 1982;34:133-143.
- Palacio J, Sánchez B, Goncalvez BM, Hojman D. Carcinoma primitivo del hígado. *Pres. Med. Argent.* 1962;49:1095-1100.
- Hermosillo LM, Rodríguez HH, Guttman B, Saffie F. Cancer primitivo del hígado. *Rev Med Chile* 1950;78:600-601.
- Burnett RA, Patrick RS, Spilg WG, Buchanan WM, Macsween RN. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in the west of Scotland: a 25 necropsy review. *J Clin Pathol* 1978;31:108-110.
- Bartolini F, Gianini A, Napoli P. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. A review of the relative incidence in a 25 year period in the Florence area. *Hepatogastroenterol* 1984;31:215-217.
- Cortés T, Mondragón SR, Hurtado H, Sánchez R. Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in México city a 25-year necropsy review. *Hepatology* 1994;19:531.
- Paul M, Newberne J. Chemical carcinogenesis mycotoxins and their chemicals to which humans are exposed. *Semin Liver Dis* 1984;2:122.
- Kew MC, Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Semin Liv Dis* 1984;4:136.
- Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15:270.
- Macintosh EL, Minuk GY. Hepatic resection in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174:245.
- Stillwagon G, Order S, Guse C. 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combinations: toxicity and response: a radiation therapy oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1223-1229.
- Barrera FJL, Flores FG, Mosqueda AT. Mandibular metastasis as the first manifestation of hepatocellular carcinoma. Report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofacial Surg* 1993;51:318-321.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H y cols. Natural history of hepatocellular Carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-28.
- Colombo M. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992;15:225-236.
- Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 1992;15:948-963.
- Herrera M, Pérez TR, Uribe M, Sosa R, Orozco H. Cancer Primario de Hígado. *Rev Invest Clin* 1984(Mex);36:103-107.
- Okuda K. Primary liver cancer. Quadrennial review lecture. *Dig Dis Sci* 1986;31:1335-1365.
- Sheila Sherlock. In: *Diseases of the liver and biliary system*, Eighth ed. 584. Blackwell scientific publications London, 1989.
- Johnson PJ. Tumor markers in the diagnosis and management of patients with hepatocellular carcinoma. *Recent Results in Cancer Research* 1986;68:100.
- Tang ZV, Xu EX, Wu CE. Diagnosis and treatment of primary hepatocellular carcinoma in early stages. Report of 134 cases. *Chin Med J* 1979;92:801-805.
- Freeny PC, Marks WM. Patterns of contrast enhancement of benign and malignant hepatic neoplasms during bolus dynamic and delayed CT. *Radiology* 1986;160:613-20.
- Itai Y, Araki T, Furui S. Differential diagnosis of hepatic masses by computed tomography with particular reference to hepatocellular carcinoma. *Comput Assist Tomogr* 1981;5:834.
- Longmaid HE, Seltzer SE, Costello P. Hepatocellular carcinoma presenting as primary extrahepatic mass on CT. *AJR* 1986;146:1005-06.
- Freeny PC, Marks WM. Computed tomographic arteriography of the liver. *Radiology* 1983;148:193-203.
- Rummeny E, Weissleder R, Stark DD y cols. Primary liver tumors: diagnosis by MR imaging. *Am J Roentgenol* 1989;152:63-72.
- Ohtomo K, Itai Y, Furui S y cols. MR imaging of portal vein thrombus in hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:328-329.
- Glazer GM, Aisen AM, Francis IR y cols. Hepatic cavernous hemangioma. Magnetic resonance imaging. Work in progress. *Radiology* 1985;155:417.
- Iwatsuki S, Starzl TE. Personal Experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg* 1988;208:421-434.
- Bismuth H, Houssin D, Ornowski J, Meriggi F. Liver resection in cirrhotic patients: a Western experience. *World J Surg* 1986;10:311-317.
- Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M y cols. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1990;107:511-520.
- Nagao T, Goto S, Kawano N y cols. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma; clinical features and long term prognosis. *Ann Surg* 1987;205:33-40.
- Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y y cols. Clinical experience with 118 hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1986;99:694-701.
- Kinami Y, Takashima S, Miyasaki I. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis. *World J Surg* 1986;10:294-301.
- Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG y cols. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-229.
- Ramming KP. The effectiveness of hepatic artery infusion in treatment of primary hepatobiliary tumors. *Semin Oncol* 1983;10:199-205.

Carcinoma Hepatoceleular

43. Lai ECS, Choi TK, Tong SW y cols. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 1986;10:501-509.
44. Shiina S, Tagawa K, Unuma T y cols. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1991;68:1524-1530.
45. Monden M, Sakon M, Gotoh M y cols. Selection of tharapeutic modalities for hepatocellular carcinoma in patients with multiple hepatic lesions. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31(suppl 1):s38-s44.
46. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, Zeng CHMa y cols. Treatment of unresectable primary liver cancer: with reference to cytoreduction and sequential resection. *World J Surg* 1995;19:47-52.