

Carcinoma Primario de Hígado, su relación a Cirrosis

DR. F. SIGARÁN *,
DR. SAEED MEKBEL A.**,

DR. CARLOS MORA A.***,
DR. ANDRÉS CASTILLO S. ***

RESUMEN

En 3.306 autopsias del Hospital México, C.C.S.S. en individuos de todas las edades y de ambos sexos se encontraron 36 tumores hepáticos primarios, 21 de los cuales estaban asociados a 121 cirrosis hepática. Al revisar las cartulinas se encontró que el examen de laboratorio de mayor positividad fue la elevación de la fosfatasa alcalina (90.3%) (Cuadro N° 3) quizás el de más utilidad diagnóstica sea la gammagrafía hepática con más del 89%; por contrario la proteína alfa fetal fue positiva en 2 de 7 casos. El diagnóstico clínico siempre fue tardío en los 17 pacientes en quienes se logró.

En la autopsia los tumores fueron del tipo de célula hepática con 30 casos, mientras 6 fueron derivados de epitelio de conducto biliar. Así mismo, 11 carcinomas hepatocelulares se presentaron sin cirrosis, mientras 19 con ella; además en cuanto a los colangiocarcinomas, en 4 de los 6 casos no se encontró cirrosis acompañante.

En los 19 casos de carcinocirrosis hubo claro predominio del sexo masculino en proporción de 2:1.

INTRODUCCION

El pronóstico del carcinoma primario de hígado continúa siendo tan sombrío como

* Servicio Anatomía Patológica y Patología Experimental, Hospital México. Cátedra Patología General, Universidad de Costa Rica.

** Jefe de Servicio y de Cátedra de Patología. Hospital México y Universidad de Costa Rica.

*** Asistentes de Investigación, Patología Experimental. Estudiantes de 4° Año de Medicina.

cuando fue descrito por primera vez por Rokitsansky. Se puede afirmar que una vez que se establece el diagnóstico la supervivencia es muy corta por el estado avanzado de la neoplasia; peor aún, en grado apreciable el diagnóstico clínico no se plantea. Es de esperar que se logre mejorar su reconocimiento con el uso de técnicas diagnósticas modernas como gammagrafía hepática y Alfa Feto Proteína en suero de pacientes bajo sospecha.

En Costa Rica, MIRANDA y CESPEDES (1959) reportaron una casuística de frecuencia de este tumor en material de autopsias; SIGARAN (1973) hizo otro con parte del presente material. LOPEZ-CORELLA (1968) publicó una encuesta de diversos países latinoamericanos también en material de necropsias. Posteriormente han aparecido más publicaciones de diversas partes del mundo. ELSNER y JAUREGUI (1974); KORDAC y KALAB (1976).

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer esta casuística, comparar los datos con otros ya publicados, así como analizar la validez de los nuevos métodos diagnósticos arriba citados.

Materiales y métodos

Los archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México, C.C.S.S., hasta el 31 de diciembre de 1976 constaban de 3.306 autopsias de individuos de todas las edades de ambos sexos, ya que hasta junio de ese año tenía la sección de Pediatría.

Ese total de autopsias representó cerca del 80% de los fallecimientos del Hospital.

En el estudio clínico se centró la atención en algunos parámetros tales como antecedentes personales, patológicos o nó; en

los síntomas y en los signos. En cuanto a laboratorio se hace referencia al gammagrama hepático, la biopsia de aguja o quirúrgica en cuña; el estudio radiológico; la citología del líquido ascítico y la presencia de proteína alfa fetal. Las pruebas de funcionamiento hepático exploradas fueron; fosfatasa alcalina, colesterol y sus ésteres, bilirrubina total y directa, proteínas sanguíneas con relación albúmino-globulina y tiempo de protrombina.

En los protocolos de autopsia se encontró un total de 121 casos de cirrosis hepática y 36 de tumor hepático primario, (Cuadro N° 1), examinando luego los cortes histológicos y las fotografías macroscópicas de los tumores. Fue analizado el tipo histológico, la frecuencia del tumor en relación al sexo y a la edad, así como su asociación o no a cirrosis; la presencia de metástasis y sus sitios más comunes.

Resultados

I. *Información Clínica.* De los 36 casos de carcinoma hepático primario, 34 corresponden a adultos y en los cuales la mayor incidencia es a partir de los 50 años. Se nota además una tendencia en las mujeres a presentar el cáncer a edades más tempranas. En lo que respecta al sexo no se aprecia gran diferencia teniendo una relación de 1.4 hombres por cada mujer (Cuadro N° 2).

CUADRO N° 2

FRECUENCIA POR EDAD Y SEXO DE CARCINOMA HEPATICO PRIMARIO

Edad en Años	M	F	TOTAL
0 - 10	0	2	2
11 - 20	0	0	0
21 - 30	0	1	1
31 - 40	1	2	3
41 - 50	2	2	4
51 - 60	5	3	8
61 - 70	7	2	9
71 -	6	3	9
TOTALES	21	15	36

En los antecedentes personales, se halla que de las 15 femeninas (13 adultas) hay 10 que son grandes multíparas. Alcoholismo importante se encontró en 9 de 36 o sea en 25%. Diabetes Mellitus en 7 pacientes o el 19.4% y 3 de ellos con severas crisis hipoglicémicas. Finalmente se encontró Malaria en 7 pacientes.

En cuanto al cuadro clínico, se trata de pacientes con historia de dolor cólico de leve a moderado localizado al hipocondrio derecho, presente en el 81% de los pacientes, acompañándose de fiebre en el 52% de 38 a 38.5°C irregular, con pérdida de peso significativo en 83.3%. Al examen, se encontró hepatomegalia en 88.9% de características dura, nodular, no dolorosa y ascitis en 66.9% (Cuadro N° 1).

CUADRO N° 1

RELACION AUTOPSIAS, CIRROSIS Y CANCER

Total de Autopsias	3.306	(100%)
Total de Cirrosis	121	(3.9%)
Total de C.P.H.	36	(1.08%)
Total de Carcinocirrosis	21	(0.66%)

Relación cirrosis 121/carcinocirrosis 21 - (17.3%)

Relación de carcinomas 36/asociados a cirrosis 21 (58.2%).

Las pruebas de laboratorio estudiadas están representadas en el cuadro N° 3, enfatizando que las que presentan mayores alteraciones son: fosfatasa alcalina en 90.3% de los casos; transaminasa oxalacética en 83.1% y la bilirrubina también aumentada en 84% de los pacientes. Además, en los exámenes específicos que permitieron llegar al diagnóstico demostrados en el cuadro N° 4, se puede apreciar la confiabilidad de la gammagrafía hepática, de la biopsia percutánea u operatoria, de la proteína alfa fetal con dos casos positivos de 7 y finalmente con el valor relativamente modesto de la radiología simple.

CUADRO N° 3

RESULTADO DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Prueba	Casos	Promedio	Alteraciones
F. Alcalina	31	14.3 UB/ml	90.3% > 5 UB/ml
Bilirrubina total	33	5 Mg%	84% > 1 Mg%
S.G.T.O.	18	16.8 U/ml	83% > 40 U/ml
Albuminas séricas	32	2.9 g%	65.1% < 3.0 gr%
T. de Protrombina	25	65.4 %	56% < 70%
Colesterol esterificado	16	70.0 %	50% < 70%
Proteínas totales	32	6.4 g%	40.1% < 6 gr%
Colesterol total	24	27.6 Mg%	32.2% < 250 Mg%
S.G.T.P.	30	40 U/ml	27% > 40 U/ml

CUADRO N° 4

PRUEBAS ESPECIFICAS PARA EL DIAGNOSTICO

Prueba	Positivos	Dudosos	Negativos	N° de Casos
Gamagrama	14	2	3	19
Biopsia percutánea	5	0	4	9
Biopsia operatoria	5	0	4	9
Radiología	0	10	11	21
Proteína alfa fetal	2	0	7	9

El diagnóstico clínico se hizo en 17 de los 36 pacientes, o sea 47.2%, sin embargo fue tardío en la mayor parte de ellos, oscilando en 15 individuos entre 1 y 25 días antes del fallecimiento.

II. *Información de autopsias.* De los 36 tumores del presente reporte, 30 corresponden histológicamente a hepatocarcinomas y 6 a colangiocarcinomas. En el cuadro N° 5, se demuestra el predominio de

CUADRO N° 5

DISTRIBUCION DE LOS 36 CASOS DE CARCINOMA Y CARCINOCIRROSIS

HEPATOCARCINOMA	30
con cirrosis	19
sin cirrosis	11*
COLANGIOCARCINOMA	6
con cirrosis	2
sin cirrosis	4

* 4 casos con fibrosis hepático.

tumores primarios asociados a cirrosis, 21 de 36 y de los cuales 19 son hepatocarcinomas contra sólo 2 colangiocarcinomas.

Siendo mayor la frecuencia de hepatocarcinomas asociados a cirrosis, se estudió su asociación relacionándola a la edad y al sexo. Al respecto, en el cuadro N° 6 puede apreciarse el claro predominio en masculinos, de 16 sobre 5 femeninos, notándose también en ambos sexos un incremento a partir de la sexta década.

CUADRO N° 6

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LOS CASOS DE CORCINOCIRROCIS

Edad en años	M	F	TOTAL
0 - 10	0	0	0
11 - 20	0	0	0
21 - 30	0	1	1
31 - 40	1	0	1
41 - 50	2	1	3
51 - 60	5	1	6
61 - 70	5	1	6
71 -	3	1	4
TOTALES	16	5	21

En el cuadro N° 7 se presentan las metástasis registradas en todos los casos. Dichas siembras fueron bastante frecuentes en los

CUADRO N° 7

PRESENCIA DE METASTASIS

Localización	N° de Casos
Pulmones	12
Ganglios linfáticos	
— regionales	14
— Vena Cava I. y Vena Porta	5
Suprarrenales	3
Médula ósea	1

pulmones con 12 casos y en los ganglios linfáticos regionales vistas en 14 autopsias.

Discusión

En Costa Rica el carcinoma primario hepático en general es de personas de edad avanzada, teniendo la mayor incidencia a partir de la 6ª década. Particularidad registrada tanto en el presente reporte como en el de MIRANDA y CESPEDES (1959) los que encontraron más del 65% de sus casos por arriba de los 50 años. Esta información fue encontrada también en las publicaciones de casos de Estados Unidos por MAC DONALD (1975), OHLSSON y NORDEN (1965) en Europa; en América Latina, LOPEZ-CORELLA *et al* (1958); FERNANDEZ y MASFERRER (1965); UMAÑA y TEJADA (1961). En contraposición KORDAC y KALAB (1976) reportan que en Asia y Africa este tumor tiene su mayor incidencia en personas más jóvenes, de la 3a. a 4a. década.

Llama la atención la frecuencia de este tumor en mujeres con el antecedente de gran multiparidad encontradas en la presente serie. Podría tener alguna relación con los casos de carcinoma hepático primario que se han reportado en asociación a terapia prolongada de estrógenos de acuerdo a lo expuesto por SOTANIEMI y Col. (1975). Al respecto, en la presente serie se encontró que sólo una mujer recibió anovulatorios orales. Podría aventurarse alguna relación entre niveles altos de estrógenos (por embarazos múltiples o por anovulatorios) con desarrollo de tumores malignos.

Valorando la utilidad de los diferentes métodos para el diagnóstico de esta clase de patología se puede decir que la gammagrafía es la que da más ayuda en la orientación del problema, teniendo alto índice de confiabilidad, presentando signos compatibles en el 93% de los casos a los que se les practicó. Hay que tener presente que aquellos pacientes conocidos como cirróticos a menudo presentan áreas afuncionales habiendo que descartar focos de necrosis, sin embargo su tamaño frecuentemente es pequeño. Por otro lado, metástasis de un cáncer en hígado cirrótico es un hecho muy raro, por lo que la biopsia hepática podría aumentar su positividad si se hiciera en base a las imágenes gammagráficas.

La proteína alfa fetal resultó tener una baja positividad, dato que estaría de acuerdo con los resultados reportados por ABELEV (1947), que a diferencia de los reportes del Africa en donde la prevalencia llega a ser hasta del 95%, que reflejarían según ALPERT y COL (1968) factores etiológicos diferentes en estos grupos.

El diagnóstico de esta patología es particularmente tardío, siendo así que la sobrevivencia de los pacientes a partir del diagnóstico osciló entre 1 y 25 días en 15 de los 17 tumores diagnosticados. El paciente 16º era un hombre de 57 años al que se le practicó hepatectomía parcial con sobrevivencia de 18 meses. El último, fue un masculino de 51 años quien recibió quimioterapia con sobrevivencia de 9 meses. OOMEN y KLUCK (1970) dan a conocer que en su serie de 17 casos registraron 10 diagnósticos clínicos, sin mencionar sobrevivencia; EL-DOMEIRI y Col. (1970), hacen hincapié en la importancia del diagnóstico clínico temprano y citan de su serie 5 sobrevivencias de 5 años en 32 pacientes sometidos a resección quirúrgica.

ANTHONY (1974); KOSTICH e ING-HAM (1977) basan parte importante de sus publicaciones sobre casos en algunos países de Africa como Uganda, refiriendo que en esos países por su alta frecuencia se considera a la Hepatitis B como una condición pre-cancerosa. Este concepto interesante, que en los presentes casos no pudo ser investigado podría en el futuro ofrecer resultados sorprendentes. Es decir, en aquellos individuos con sospecha de neoplasia hepática primitiva, indagar la presencia en sangre del antígeno Australia y presencia de proteína alfa fetal.

En el cuadro Nº 8 se presenta una serie de estudios de diversos países Latinoamericanos semejantes al presente en cuanto a la incidencia de este tumor en material de autopsias. Puede apreciarse que en Costa Rica la incidencia es relativamente alta por las cifras de los reportes nacionales, incluyendo el actual, si se le compara con las de los otros países. Es de notar que las series con mayor número de autopsias presentan incidencia menor, sin embargo las nacionales de diferentes épocas con un total de 6.656 presentan incidencia siempre alta ligeramente por arriba del uno por ciento.

CUADRO Nº 8

REPORTES DE INCIDENCIA
EN LATINOAMERICA

País-Autor	Nº Carci-		
	Nº Autopsias	nomas Primarios	Incidencias
ARGENTINA			
(Elsner, et al)	22.170	64	0.28%
MEXICO			
(López-Corella, et al)	6.558	37	0.56%
GUATEMALA			
(Umaña, et al)	1.000	7	0.87%
EL SALVADOR			
(Fernández, et al)	3.791	16	0.42%
COSTA RICA			
(Miranda et al)	3.350	30	0.89%
(Sigarán, et al)	3.306	36	1.08%

En el presente reporte se mantiene la asociación frecuente de cirrosis previa al carcinoma primario que en las publicaciones previas de MIRANDA y CESPEDES (1959) y de SIGARAN (1973) ha sido de 16.5% y de 17.5% respectivamente. Esta relación (cirrosis-tumor) varía en los diferentes países; ELSNER *et al* (1974) presenta cifras más altas que las presentes, de 23.4% en Japón y de 20% en Uganda. ANTHONY (1973) refiere un porcentaje menor hasta del cinco por ciento en Europa Occidental y en Estados Unidos.

Como causa de muerte se encontró en 17 de los 36 pacientes, sangramiento masivo por várices esofágicas rotas o por hemorragia del tumor dentro de la cavidad peritoneal. En el resto de casos el fallecimiento se atribuyó a coma hepático o a la presencia misma del tumor. KORDAC *et al* (1976) y SAN JOSE *et al* (1965) reportan las causas anteriores como las principales en sus publicaciones.

CUADRO N° 6

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO
DE LOS CASOS DE CORCINOCIRROCIS

Edad en años	M	F	TOTAL
0 - 10	0	0	0
11 - 20	0	0	0
21 - 30	0	1	1
31 - 40	1	0	1
41 - 50	2	1	3
51 - 60	5	1	6
61 - 70	5	1	6
71 -	3	1	4
TOTALES	16	5	21

En el cuadro N° 7 se presentan las metástasis registradas en todos los casos. Dichas siembras fueron bastante frecuentes en los

CUADRO N° 7

PRESENCIA DE METASTASIS

Localización	N° de Casos
Pulmones	12
Ganglios linfáticos	
— regionales	14
— Vena Cava I. y Vena Porta	5
Suprarrenales	3
Médula ósea	1

pulmones con 12 casos y en los ganglios linfáticos regionales vistas en 14 autopsias.

Discusión

En Costa Rica el carcinoma primario hepático en general es de personas de edad avanzada, teniendo la mayor incidencia a partir de la 6ª década. Particularidad registrada tanto en el presente reporte como en el de MIRANDA y CESPEDES (1959) los que encontraron más del 65% de sus casos por arriba de los 50 años. Esta información fue encontrada también en las publicaciones de casos de Estados Unidos por MAC DONALD (1975), OHLSSON y NORDEN (1965) en Europa; en América Latina, LOPEZ-CORELLA *et al* (1958); FERNANDEZ y MASFERRER (1965); UMAÑA y TEJADA (1961). En contraposición KORDAC y KALAB (1976) reportan que en Asia y África este tumor tiene su mayor incidencia en personas más jóvenes, de la 3a. a 4a. década.

Llama la atención la frecuencia de este tumor en mujeres con el antecedente de gran multiparidad encontradas en la presente serie. Podría tener alguna relación con los casos de carcinoma hepático primario que se han reportado en asociación a terapia prolongada de estrógenos de acuerdo a lo expuesto por SOTANIEMI y Col. (1975). Al respecto, en la presente serie se encontró que sólo una mujer recibió anovulatorios orales. Podría aventurarse alguna relación entre niveles altos de estrógenos (por embarazos múltiples o por anovulatorios) con desarrollo de tumores malignos.

Valorando la utilidad de los diferentes métodos para el diagnóstico de esta clase de patología se puede decir que la gammagrafía es la que da más ayuda en la orientación del problema, teniendo alto índice de confiabilidad, presentando signos compatibles en el 93% de los casos a los que se les practicó. Hay que tener presente que aquellos pacientes conocidos como cirróticos a menudo presentan áreas afuncionales habiendo que descartar focos de necrosis, sin embargo su tamaño frecuentemente es pequeño. Por otro lado, metástasis de un cáncer en hígado cirrótico es un hecho muy raro, por lo que la biopsia hepática podría aumentar su positividad si se hiciera en base a las imágenes gammagráficas.

La proteína alfa fetal resultó tener una baja positividad, dato que estaría de acuerdo con los resultados reportados por ABELLEV (1947), que a diferencia de los reportes del Africa en donde la prevalencia llega a ser hasta del 95%, que reflejarían según ALPERT y COL (1968) factores etiológicos diferentes en estos grupos.

El diagnóstico de esta patología es particularmente tardío, siendo así que la sobrevida de los pacientes a partir del diagnóstico osciló entre 1 y 25 días en 15 de los 17 tumores diagnosticados. El paciente 16º era un hombre de 57 años al que se le practicó hepatectomía parcial con sobrevida de 18 meses. El último, fue un masculino de 51 años quien recibió quimioterapia con sobrevida de 9 meses. OOMEN y KLUCK (1970) dan a conocer que en su serie de 17 casos registraron 10 diagnósticos clínicos, sin mencionar sobrevida; EL-DOMEIRI y Col. (1970), hacen hincapié en la importancia del diagnóstico clínico temprano y citan de su serie 5 sobrevidas de 5 años en 32 pacientes sometidos a resección quirúrgica.

ANTHONY (1974); KOSTICH e INGHAM (1977) basan parte importante de sus publicaciones sobre casos en algunos países de Africa como Uganda, refiriendo que en esos países por su alta frecuencia se considera a la Hepatitis B como una condición pre-cancerosa. Este concepto interesante, que en los presentes casos no pudo ser investigado podría en el futuro ofrecer resultados sorprendentes. Es decir, en aquellos individuos con sospecha de neoplasia hepática primitiva, indagar la presencia en sangre del antígeno Australia y presencia de proteína alfa fetal.

En el cuadro N° 8 se presenta una serie de estudios de diversos países Latinoamericanos semejantes al presente en cuanto a la incidencia de este tumor en material de autopsias. Puede apreciarse que en Costa Rica la incidencia es relativamente alta por las cifras de los reportes nacionales, incluyendo el actual, si se le compara con las de los otros países. Es de notar que las series con mayor número de autopsias presentan incidencia menor, sin embargo las nacionales de diferentes épocas con un total de 6.656 presentan incidencia siempre alta ligeramente por arriba del uno por ciento.

CUADRO N° 8

REPORTES DE INCIDENCIA
EN LATINOAMERICA

País-Autor	N° Carc-		
	N° Autopsias	nomas Primarios	Incidencias
ARGENTINA (Elsner, et al)	22.170	64	0.28%
MEXICO (López-Corella, et al)	6.558	37	0.56%
GUATEMALA (Umaña, et al)	1.000	7	0.87%
EL SALVADOR (Fernández, et al)	3.791	16	0.42%
COSTA RICA (Miranda et al)	3.350	30	0.89%
(Sigarán, et al)	3.306	36	1.08%

En el presente reporte se mantiene la asociación frecuente de cirrosis previa al carcinoma primario que en las publicaciones previas de MIRANDA y CESPEDES (1959) y de SIGARAN (1973) ha sido de 16.5% y de 17.5% respectivamente. Esta relación (cirrosis-tumor) varía en los diferentes países; ELSNER *et al* (1974) presenta cifras más altas que las presentes, de 23.4% en Japón y de 20% en Uganda. ANTHONY (1973) refiere un porcentaje menor hasta del cinco por ciento en Europa Occidental y en Estados Unidos.

Como causa de muerte se encontró en 17 de los 36 pacientes, sangramiento masivo por várices esofágicas rotas o por hemorragia del tumor dentro de la cavidad peritoneal. En el resto de casos el fallecimiento se atribuyó a coma hepático o a la presencia misma del tumor. KORDAC *et al* (1976) y SAN JOSE *et al* (1965) reportan las causas anteriores como las principales en sus publicaciones.

Abstract

A review of 3.306 necropsies at the Hospital México of the Costa Rica Social Security System, we found 36 hepatic carcinomas, 21 of them associated with hepatic cirrhosis.

The best clinical information was given by the hepatic gammagraphy. It was positive in about 80% of the patients; otherwise, the alpha-feto protein was reported positively in 2 out of 7 cases. Unfortunately, in 7 patients the clinical diagnoses was made late in the course of the disease.

At necropsy, the tumours were originated from hepatocytes in 30 cases, while in 6 patients the neoplasias belonged to cholangiocarcinomas type. Eleven out of 30 of the former group were found without cirrhotoses, and 2 out of 6 cholangiocarcinomas did not show cirrhosis. Concerning the sex, there was a small predominance of 21 males against 15 females.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ABELEV, G.I., 1974:
Alpha-fetoprotein; biological and clinical aspects. *Bulletin Cancer (U.I.C.C.)* 12: 1-3.
- 2.—ALPERT, M. E., J. URIEL, and B. DE NECHAUD, 1968:
Alpha₁ Fetoglobulin in the diagnosis of human hepatoma. *New England J. Med.*, 278: 984-6.
- 3.—ANTHONY, P.P., 1974:
Carcinoma of the liver in man. *Internat. Pathol.*, 15 (2): 29-44.
- 4.—EL-DOMEIRI, A.A., A.G. HUVOS, H.S. GOLDSMITH, and F.W. FOOTE Jr., 1970:
Primary malignant tumors of the liver. *Cancer*, 27: 7-11.
- 5.—ELSNER, B., and E.M. JAUREGUI, 1974:
Autopsy study of primary liver carcinoma in Buenos Aires, Argentina. *Acta Hepato-Gastroenterol.*, 21: 26-34.
- 6.—FALCON LLACH, E., J.R. SOLANO C. y M. SHADID CH., 1976:
Alfa uno feto proteína en hepatomas y otras entidades clínicas. *Congreso Médico Nacional*, Noviembre, San José, Costa Rica.
- 7.—FERNANDEZ, J.J., y R. MASFERRER, 1965:
Cáncer primitivo del hígado. *Arch. Col. Med. El Salv.*, 19: 63-96.
- 8.—KORDAC, V., and M. KALAB, 1976:
Primary liver carcinoma Clinical picture and diagnostic possibilities. A review of seventy five cases. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 23: 186-93.
- 9.—KOSTICH, N.D., and C.D. INGHAM, 1977:
Detection of hepatitis B surface antigen by means of orgein staining of liver. *Amer J. Clin. Path.*, 67: 20-30.
- 10.—LOPEZ-CORELLA, E., C. RIDAURA-SANZ, and J. ALBORES-SAAVEDRA, 1968:
Primary carcinoma of the liver in Mexican adults. *Cancer*, 22: 678-85.
- 11.—MAC DONALD, R.A., 1957:
Primary carcinoma of the liver. A clinic pathologic study of one hundred eighty cases. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 99: 266-7.
- 12.—MIRANDA, G., y R. CESPEDES F., 1959:
Carcino cirrosis hepática. *Acta Médica Cost.*, 2: 155-71.
- 13.—OHLSSON, E.G.H., and J.G. NORDEN, 1965:
Primary carcinoma of the liver. A study of 121 cases. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, 23: 186-93.
- 14.—OOMEN, H.A.C.P., and K. KLUCK, 1970:
Primary carcinoma of the liver complicating cirrhosis. *Arch. Clin. Neerl.*, 22: 173-82.
- 15.—SAN JOSE, D., A. CADY, M. WEST, B. CHOMET, and H.J. ZIMMERMAN, 1965:
Primary carcinoma of the liver. Analysis of clinical and biochemical features of 80 cases. *Amer. J. Dig. Dis.*, 10: 657-71.
- 16.—SIGARAM, M.F. 1973:
Carcinoma primario de hígado. XV Congreso Médico Centroamericano. Diciembre, San José, Costa Rica.
- 17.—SOTANIEMI, E.A., M.J. ALAVAIIKKO, and J. HAIPAINEN, 1975:
Primary liver cancer associated with long-term oestrogen therapy. *Ann. Clin. Res.*, 7: 287-9.
- 18.—UMAÑA, C.R., y C. TEJADA-VALENZUELA, 1961:
Patología hepática en Guatemala: cirrosis y hepatoma. *Rev. Col. Med. Guat.*, 12: 170-8.

GRAFICO No. 1
FRECUENCIA DE SIGNOS Y SINTOMAS EN
LOS 36 CASOS DE CARCINOMA PRIMARIO DE HIGADO

