

EL CANCER PRIMITIVO DEL HIGADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS*

MARIO SEMINARIO VARONA

INTRODUCCION

Con los avances en la profilaxia, las campañas de erradicación de las enfermedades infecciosas y la reducción de la mortalidad infantil, se ha conseguido elevar el promedio de vida del ser humano; este factor unido a los progresos de la civilización, ha determinado un incremento de la mortalidad por cáncer.

Como ejemplo, podemos apreciar en el cuadro I (44) el aumento de mortalidad entre los bienios 1952-53 y 1956-57 en diversos países del Mundo.

**C U A D R O I. Mortalidad por Cáncer en cada cien mil personas
de diversos países**

Países	1952 - 53	1956 - 57
EE. UU. (blancos)	247.9	250.7
EE. UU. (negros)	253.8	277.0
Japón	206.8	221.6
Francia	244.3	261.0
Inglaterra	260.8	284.3
Sud Africa	249.1	275.2

Caso semejante ha sucedido con las enfermedades cardiovasculares que figuran actualmente entre las principales causas de muerte.

(*) Este trabajo es una versión abreviada de la tesis que el autor presentó para optar el título de Bachiller en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Lima, 1961.

El Cáncer Primitivo de Hígado, tema que vamos a abordar, es muy interesante porque su incidencia varía grandemente en los diversos continentes como veremos más adelante.

Aunque el conocimiento del cáncer hepático en general se remonta a casi siglo y medio, empezaron a aparecer estudios sistemáticos y veraces en la segunda mitad del siglo XIX. Su conocimiento ha sido gradual y su historia va unida a los nombres de un sinnúmero de autores.

Bayle y Cayol en 1812, separaron el cáncer de hígado de otras enfermedades hepáticas. Morgagni, Cruveilhier y Rokitansky hicieron esfuerzos para describirlo y clasificarlo basándose en el aspecto macroscópico.

Es recién en los últimos años del siglo XIX en que se hace distinción entre el cáncer primitivo y metastásico. Leichtestern y Frierich, aisladamente, informaron de casos de cáncer primitivo de hígado (11).

Desde Eggel en 1901, hasta Winternitz en 1916, se establecieron pautas fundamentales para el mejor conocimiento del cáncer primitivo; así, en 1911, Goldzieher y von Bokay, siguiendo a Yamagiwa, sentaron las bases para la nomenclatura diferenciando al Hepatoma de Colangioma. Por último, Ewin en 1940 distinguió una forma mixta (36).

En los tiempos modernos han aparecido numerosas publicaciones en la literatura mundial con magníficas revisiones del problema como las que han hecho Steiner, Bergman, Edmondson, Green, Gustafson, Charache, Higginson, quienes se han ocupado insistentemente sobre frecuencia, etiopatogenia y aspectos clínicos de la enfermedad.

Recién en la última década, más aún, en el último quinquenio es que se ha empezado a abordar el problema del tratamiento quirúrgico radical de esta enfermedad con los trabajos de Fineberg (13), Quattlebaum (38), Pack (36) y otros.

MATERIAL DE TRABAJO

Esta tesis se basa en el estudio de 49 casos de Cáncer Primitivo de Hígado del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (I. N. E. N.), atendidos en los ocho años y seis meses comprendidos entre junio de 1952 a diciembre de 1960. Todos estos casos tienen su Historia Clínica en orden con sus respectivos estudios anatomopatológicos. La mayoría de enfermos llegó al Instituto por iniciativa propia o por consejo

de su médico particular; unos pocos fueron enviados de otro hospital ya con diagnóstico histológico.

De los 49 casos, 31 corresponden al grupo de los hepatomas, 15 al de los colangiomas y tres al de los mixtos.

Incidencia. La incidencia de esta afección varía según los diversos países del mundo; así, Hoyne y Kernohan (21) y Edmondson y Steiner (11) encontraron una incidencia mayor en Asia y África que en América y Europa, señalando el 0.98% de las necropsias para las primeras y 0.22% para las últimas.

En relación con la cifra total de tumores malignos, Edmondson y Steiner (11) señalan una incidencia de 1% en EE. UU. y Fazzio y Oddone (12) encuentran el 0.43% en Italia.

Desgraciadamente, no hemos podido hallar cifras adecuadas de mortalidad por cáncer primitivo de hígado en nuestro país; con todo, puede tenerse una idea de su escasa frecuencia si observamos que en el I. N. E. N., único centro dedicado exclusivamente al diagnóstico y tratamiento de tumores malignos en el país, hemos hallado 49 casos que representan el 0.43% de las 11339 neoplasias malignas vistas en los ocho años y seis meses que comprende este estudio. Cabe anotar también que no todos los pacientes con cáncer se tratan en este Instituto.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del Cáncer Primitivo del Hígado como la de los demás cánceres del organismo es desconocida.

Como resultado de la observación clínica y de los estudios experimentales se ha atribuido significación etiológica a varios factores que analizamos a continuación:

Influencia Dietética.— Muchos autores (11, 19, 46) dan a la alimentación un importante rol etiológico. Contribuye a esta hipótesis el que la enfermedad es sumamente frecuente en sitios en los que la alimentación es pobre en calidad como en los países afroasiáticos. Sin embargo, paradójicamente, en la India hay lugares en los que, a pesar de que la alimentación es deficiente, la incidencia del Cáncer Primitivo de Hígado es baja (11).

Copeland y Salmon (8) produjeron cáncer de hígado en animales sometidos a hipocalimentación.

Se ha comprobado en ratas que los diazobencenos son sustancias cancerígenas cuando se añaden a dietas pobres en aminoácidos; así, la biotina favorece el metabolismo de la célula cancerosa cuando su acción no se neutraliza con la avidina, complejo protéico presente en la clara del huevo (11, 22, 39). En el Japón se condimenta los alimentos con "mantequilla amarilla" o paradimetilaminodiazobenzol que provoca, como lo demostrara Opie (33) trabajando en ratas, la cromatólisis del ácido ribonucleico lo que produce hiperplasia nodular fibrosa periportal; esto va acompañado de aparición de afinidad basófila celular que es característica de su tendencia a la cancerización (22).

Algunos nativos del Africa ingieren la planta "senecio jacobaea"; Cook y col. (7) demostraron que los alcaloides de este vegetal provocan cirrosis y cáncer en las ratas.

También se ha atribuido valor etiológico a la ingestión de ciertos parásitos; en Hong Kong, en el Sur de la China, donde se ingiere pescado crudo parasitado por *Clonorchis Sinensis* se ha notado aumento de la incidencia del colangioma (19); esta parasitosis provocaría hepatitis crónica que evoluciona a la cirrosis y posteriormente al cáncer (22, 51).

Otro parásito, el esquistosoma, con sus variedades "haematobium, japonicum y mansoni", actuando como émbolo en los canaliculos biliares determinaría por acción de sus metabolitos la cancerización del parénquima hepático (11). Strong y Pitts (51) puntualizan que esto no ha sido aun probado (17).

Lesiones Hepáticas Previas.— Higginson (18) dice que el cáncer primitivo de hígado es una respuesta exagerada a los agentes injuriantes hepáticos; Muir (30) ha demostrado en animales de experimentación que el cáncer se desarrolla en lesiones que provocan hiperplasia de las células hepáticas.

Entre las lesiones hepáticas que presentan hiperplasias capaces de llevar al cáncer ocupa lugar preponderante la cirrosis, desde que el 39 - 80% de cáncer primitivo de hígado se instaura en hígados cirróticos (11, 15, 19, 49). Se ha elaborado muchas hipótesis para explicar la asociación de estas enfermedades; Higginson (19) señala que el cáncer primitivo de hígado se asocia frecuentemente con la cirrosis portal en Europa y en América, mientras que en Africa lo hace más frecuentemente con la cirrosis post necrótica. Steiner (49) atribuye este hallazgo a la cualidad racial de los negros Bantú de sufrir fácilmente la formación de hiperplasias nodulares hepáticas.

Por otro lado, la asociación de ambas enfermedades es variable según el tipo histológico del cáncer y según el sexo del paciente; la cirrosis se asocia más con el hepatoma en el sexo masculino y con el colangioma en el femenino (15, 22), lo que se ha explicado por la mayor frecuencia de trastornos del árbol biliar en la mujer.

Quirino (39) dice que el éxtasis biliar provoca colangitis y proliferación papilomatosa o adenomatosa del canalículo biliar con presencia de hiperchromatosis y mitosis atípicas.

Es interesante anotar que mientras para Hall (15) la cirrosis es un agente inductor del cáncer o una lesión precancerosa, para Steiner (49) es sólo un indicador de intenso sufrimiento hepático.

Debemos concluir que no hay un criterio unánime sobre el rol etiopatogénico de la cirrosis en el cáncer primitivo de hígado, habiéndose elaborado numerosas teorías al respecto y estando sí los autores de acuerdo cuando señalan la alta asociación de ambas enfermedades.

En nuestra casuística pocos datos hemos obtenido sobre la etiopatogenia de esta afección; quizá si debe mencionarse que casi la totalidad de nuestros casos se ha visto en gentes cuya gran mayoría tiene deficiente alimentación y que, sin embargo, la incidencia del cáncer primitivo de hígado es baja.

Por otra parte, coincidiendo con lo referido por Urteaga y Ortiz (53, 34) hemos encontrado baja asociación de cirrosis y cáncer primitivo de hígado: cuatro cirrosis, tres nutricionales y una biliar, en los 49 casos (cuadro II).

Solamente un caso, el N° 36 tenía francos antecedentes alcohólicos.

C U A D R O II. Cirrosis y Cáncer Primitivo de Hígado en el I. N. E. N.

Casos	Cirrosis	Cáncer Primitivo
N° 10	Biliar	Colangioma
N° 27	Nutricional	Hepatoma
N° 36	Nutricional	Hepatoma
N° 45	Nutricional	Mixto

D I A G N O S T I C O

El diagnóstico de Cáncer Primitivo de Hígado es fácil de establecer cuando la neoplasia se hace perceptible para lo cual, generalmente, ha alcanzado ya un desarrollo considerable. En este momento, la existencia de una tumoración en el abdomen superior es inter-

pretada, con un adecuado examen, como localizada en el hígado. Se plantea entonces el diagnóstico diferencial entre tumor primario y secundario del órgano y de ser primario, entre benigno y maligno. Los antecedentes clínicos, verbigracia, cirrosis hepática, asociados a los síntomas propios del tumor, y teniendo siempre en mente la posibilidad de una neoplasia maligna, permitirán establecer un adecuado diagnóstico clínico en gran porcentaje de casos.

El diagnóstico precoz es difícil por la ausencia de síntomas en los primeros estadios; cuando aparecen éstos, la neoplasia por lo general, ha progresado notablemente.

Los datos de la anamnesis y del examen clínico nos sirven de orientación y en cada caso al cuadro clínico deberá seguir indispensables exámenes auxiliares.

Se revisará sucesivamente los aspectos Clínicos, de Laboratorio, Radiológicos y Patológicos, que llevaron al diagnóstico de cáncer primitivo de hígado en nuestra casuística y serán comparados con los referidos en otras publicaciones.

A. ASPECTOS CLINICOS

Edad.— El cáncer primitivo de hígado puede aparecer a cualquier edad; en nuestra serie, el de menor edad fue de 20 meses y el mayor, de 85 años. Once casos que representan el 22.2% se presentaron en menores de 20 años y de ellos, 10 fueron hepatomas y uno colangioma; 39 casos, 21 hepatomas, 14 colangiomas y tres mixtos se registraron en edades mayores de 20 años.

La edad promedio de todo el grupo fue de 44.9 años (figura 1).

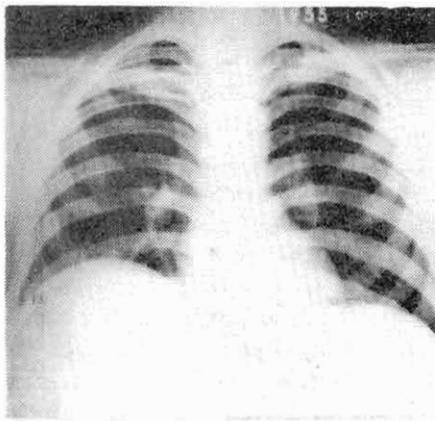


FIGURA 1.— Radiografía del tórax de nuestro caso N° 10, en la que se observa la elevación del hemidiafragma derecho.

Las décadas más afectadas fueron las de 60 - 69 y 70 - 79 años (figura 2), con nueve casos, seis hepatomas, 1 colangioma y dos mixtos en la primera y cinco hepatomas y cuatro colangiomas en la segunda (cuadro III).

En el grupo de hepatomas (31 casos) la década más afectada fue la de 10 - 19 con siete casos, siguiéndole luego la de 60 - 69 años con seis casos (cuadro 3), la edad promedio fue 40.7 años (figura 3).

En el grupo de colangiomas (15 casos) todos a excepción de uno ya mencionado, aparecieron por encima de los 20 años de edad, se diluyeron más en las décadas (cuadro III) y su edad promedio fue de 55.8 años (figura 4).

CUADRO III. Décadas más afectadas por Cáncer Primitivo de Hígado en I. N. E. N.

Décadas	Hepatomas	Colangiomas	Mixtos
0 a 9 años	3	0	0
10 a 19	7	1	0
20 a 29	4	2	0
30 a 39	2	0	0
40 a 49	0	2	1
50 a 59	4	4	0
60 a 69	6	1	2
70 a 79	5	4	0
80 a 89	0	1	0

El 80% de los colangiomas se presentaron por encima de los 40 años; en cambio, sólo el 48.3% de hepatomas lo hicieron por encima de esa edad. Podemos ya notar que los colangiomas se presentan con mayor frecuencia en adultos mayores de 40 años, como lo indican también Edmondson y Steiner (11) Ewing, citado por Shanmugaratman (46) y otros.

Es concepto general que en países donde la frecuencia de cáncer primitivo de hígado es baja como en Europa y Norte América, el promedio de edad es más elevado y, al contrario, en lugares de alta frecuencia este promedio es bajo; hemos encontrado que en nuestra serie el 22.2% se ha presentado en menores de 20 años a pesar que nuestro país está considerado entre los de baja frecuencia; asimismo, Ortiz (34) cita a Eguren quien encontró un caso en el Hospital del Niño y Matta (28) en 1955 en el Hospital 2 de Mayo encontró cuatro casos en menores de 20 años.



FIGURA 2.— Radiografía de estómago y duodeno frontal de nuestro caso 31, en la que se observa el desplazamiento del estómago a la izquierda y la compresión que ejerce el tumor sobre la curvadura menor.



FIGURA 3.— Radiografía de estómago y duodeno lateral de nuestro caso 31 que permite ver el rechazo hacia atrás que provoca el tumor sobre el estómago.



FIGURA 4.— Mucosografía del colon con enema opaco de nuestro caso 21; en ella se ve el descenso del ángulo hepático del colon provocado por el tumor hepático.



FIGURA 5.— Radiografía del colon con enema opaco de nuestro caso 43 con la que se observa el descenso del ángulo hepático del colon.

Por el contrario, Afanaseva (1) en Rusia encontró que la edad mínima de sus casos fue de 35 años y Haspert (16) en Texas, EE. UU., la encontró en 24 años.

Las formas mixtas de esta serie se ha encontrado en gente mayor de 40 años.

Sexo.— 28 casos correspondieron al sexo masculino y 21 al femenino, lo que está de acuerdo con la mayoría de autores que señalan mayor frecuencia en esta enfermedad en el sexo masculino, aun en niños. La diferencia de porcentaje en ambos sexos varía con los diferentes autores (Cuadro IV); en este trabajo hemos encontrado poca diferencia entre estos porcentajes porque la gran mayoría de pacientes de este Hospital son mujeres.

CUADRO IV. Porcentajes de Cáncer Primitivo de Hígado en ambos sexos

Autores	Masculino	Femenino
	81 %	19 %
Berman	96 %	4 %
Afanaseva	71 %	29 %
Edmondson y Steiner	74 %	26 %
I. N. E. N.	57.1%	42.8%

De acuerdo con varios autores, los hepatomas predominan en el sexo masculino y los colangiomas en el femenino (cuadro V).

CUADRO V. Cáncer Primitivo de Hígado y Sexo en el I. N. E. N

CPH	Masculino	Femenino
Hepatoma	19	12
Colangioma	7	8
Mixtos	2	1

Raza.— Es universalmente aceptado que las razas negra y amarilla tienen mayor incidencia de CPH (11, 10, 19, 21) que dan una mayor frecuencia de esta enfermedad en los continentes africano y asiático. En nuestra casuística la mayoría fue de raza mestiza con algunos casos entre amarillos y blancos; llama grandemente la atención que no se haya presentado ningún caso de raza negra (cuadro VI).

Tiempo de enfermedad.— El tiempo de enfermedad previo a la consulta fue de 12 meses como máximo y de uno como mínimo con un promedio de 4.8 meses (figura 5).

Mac Donald (26) señala un tiempo de enfermedad medio de tres meses y aunque Fazzio y Oddone (12) refieren molestias previas a la primera consulta por largo tiempo como uno, dos y hasta cinco años, la mayoría de autores lo señala en pocos meses (11, 35).

Sintomatología.— Primer síntoma: Nos ha sido posible encontrar alguna molestia, en especial señalada por el paciente, como la primera en aparecer. Así, 19 pacientes tienen como primer síntoma, dolor; catorce, tumor; siete, dispepsia; siete, astenia, anorexia y adelgazamiento; y dos presentaron cefalea y epixtasis el uno e ictericia el otro. Ninguno de nuestros casos ha comenzado su enfermedad con el cuadro abdominal agudo que menciona Berman (5) ni con manifestaciones hipoglicémicas como lo encontró Thompson (52). Nuestro caso N^o 47 empezó su

CUADRO VI. Raza y Cáncer Primitivo de Hígado en el I. N. E. N.

CPH	Mestiza	Amarilla	Blanca	Negra
Hepatoma	26	4	1	0
Colangioma	14	0	1	0
Mixtos	3	0	0	0

enfermedad con tumor metastásico del 8^o arco costal izquierdo. En la figura 6 se exponen los signos y síntomas de nuestros casos.

Hepatomegalia.— En todos los casos se ha encontrado clínicamente hepatomegalia. El tamaño del hígado ha variado desde pocos centímetros bajo el reborde costal hasta muy cerca de la cresta ilíaca derecha, formando grandes masas en ambos hipocondrios, epigastrio y región umbilical. En casi la mitad de los casos el borde inferior del hígado alcanzaba las inmediaciones de la región umbilical y en algunos de ellos no se pudo precisar pese a tener la certeza de que existía hepatomegalia, por la ascitis. En el caso número 17 el tumor hepático sólo ocupaba el hipocondrio y flanco derechos.

En treinta casos el clínico encontró en la superficie hepática nódulos irregulares de diferente tamaño que en la mayoría eran numerosos; en 19, no se pudo precisar su existencia.

En todos los casos la consistencia hepática fue dura, pétreo, aunque en algunos había nódulos tumorales blandos que alternaban con otros duros.

El hígado se movilizaba con la respiración en todos los casos; Lindo (24) dice que, a veces, cuando, se forman adherencias entre dicho órgano y las paredes posteriores del tórax y abdomen, la respiración no lo moviliza.

El grado de hepatomegalia varía más en los colangiomas ya que se puede encontrar un hígado discretamente agrandado como en el caso número 5 o uno tan grande que llegue hasta la cresta ilíaca como en el caso número 25; en los hepatomas, la hepatomegalia ha sido más uniforme y en todos bastante notoria.

Algunos autores (3, 11, 24) manifiestan que cuando el CPH se asocia a la cirrosis puede faltar la hepatomegalia por la atrofia hepática; nuestros casos con cirrosis tenían hepatomegalia.

El porcentaje de hepatomegalia de esta serie es igual al de Fazzio y Oddone (12) y es mayor que los de Mac Donald (26) y Overton (35) que la han encontrado en el 41.7% y 92.4% de sus series, respectivamente (cuadro VII), Matta (28), Vargas (54) y Bruschiwig (6), señalan a la hepatomegalia como síntoma importante en sus series.

CUADRO VII. Porcentaje de Hepatomegalia en CPH

Autores	Nº de Casos	Porcentajes
Fazzio y Oddone	6	100 %
Overton	66	92.4%
Mac Donald	108	41.7%
I. N. E. N.	49	100 %

Dolor abdominal.— Este síntoma se localiza en el epigastrio, ambos hipocondrios y aún en todo el abdomen irradiándose a la región lumbar derecha (24), a la base posterior del hemitórax derecho o al hombro del mismo lado.

El dolor es por lo general de tipo pesadez y a veces es de tipo cólico (22); Urteaga (53) considera como síntoma muy importante el dolor cólico en los cánceres de vías biliares extrahepáticas a los que incluye en el grupo de colangiomas. La intensidad es variable desde el dolor poco intenso, sordo, hasta aquel que requiere grandes dosis de antálgicos como nuestro caso N° 38.

En nuestra casuística se presentó en 35 casos siendo el síntoma más precoz de la enfermedad; en la mayoría de ellos fue de tipo pesadez en el epigastrio o en el hipocondrio derecho con irradiación al resto del abdomen y en los casos 24, 30 y 32, hepatomas, hubo dolor tipo cólico. En el cuadro VIII comparamos nuestros porcentajes del dolor con los de varios autores.

C U A D R O VIII. Porcentaje de dolor en el CPH

Autores	Nº de Casos	Porcentajes
Joselevich	?	75 %
Overton	66	67.8 %
Agustoni	?	60 %
Mac Donald	108	48.6 %
I. N. E. N.	49	71.4 %

Pérdida de peso.— Este síntoma es severo y de rápida aparición considerándosele consecuencia de la acción tóxica neoplásica o de la concomitancia de severas deficiencias nutricionales con CPH (37).

En nuestra casuística estuvo presente en 35 casos, 71.4%, porcentaje muy semejante al 71.2% de Overton (35). Mac Donald (26), Brunschwig (6), y Joselevich (22) lo encuentran en sus casos y Hall (15) añade que su sola presencia indica la posibilidad de neoplasia.

Hipertensión portal.— En 25 de nuestros 49 casos se ha encontrado alguna de las manifestaciones de hipertensión portal como ascitis, edema de miembros inferiores, circulación colateral y esplenomegalia que son más frecuentes en los casos asociados con cirrosis (1); nuestros casos 10, 27, 36 y 45 asociados con cirrosis tuvieron ascitis, los tres primeros y edema de miembros inferiores el último.

Ascitis.— Fue la más constante manifestación de hipertensión portal; es el resultado del ahogamiento de las ramas portales intrahepáticas como sucede en la cirrosis o por trombosis tumoral de las mismas (22, 16). La cantidad del líquido ascítico varía y en la mayoría de casos se regenera rápidamente después de las paracentesis como sucedió en nuestro caso Nº 15.

Mac Donald encontró ascitis en el 66.6% de sus casos, Hoyne y Kernohan (21), en el 22.6% y Overton (35) en el 59.9%, Brunschwig (6) Afanaseva (1), Matta (28) y Joselevich (22) le señalan sitio importante entre los síntomas.

En nuestra casuística ha estado presente en veintitres casos, 46.9%. De ellos, en catorce el líquido era amarillo citrino, en cuatro sanguinolento, no precisándose sus caracteres en los otros cinco. En 20 se investigó la presencia de células neoplásicas por el método de Papanicolaou, habiendo sido negativo en diez casos, positivo en nueve y dudoso en uno.

Esto coincide con los hallazgos de Loesch (25) y Holley y Person (20) quienes señalan poco valor a esta prueba citológica.

Edema de miembros inferiores.— Se ha encontrado en 14 casos siendo mayor su frecuencia en el colangioma que en el hepatoma. Mac Donald (26) refiere como una de las primeras manifestaciones de la enfermedad el malestar de miembros inferiores por el edema.

Circulación colateral.— Se ha encontrado en ocho casos, Gilbert, citado por Agustoni (3) señala que las venas más constantemente encontradas son la xifoidea y la media epigástrica. En el caso N^o 12 de nuestra serie, colangioma, que tenía marcada circulación colateral se encontró gran cantidad de trombos tumorales en las venas porta y esplénica.

Esplenomegalia.— De acuerdo con varios autores (11, 12, 26, 35) se le ha encontrado en baja proporción y muy frecuentemente en los casos asociados con cirrosis. Estuvo presente en cinco casos: tres colangiomas y dos hepatomas de los que un colangioma y un hepatoma tenían además cirrosis, los casos 10 y 27 respectivamente.

La ascitis y el agrandamiento del lóbulo izquierdo del hígado hacen difícil detectar clínicamente esplenomegalia por lo que mayormente es hallazgo de las necropsias.

Astenia.— Va casi siempre unida a la anorexia y al adelgazamiento junto a los cuales ha ocupado el 4^o lugar como primer síntoma de la enfermedad.

Estuvo presente en el 55%, 27 casos, cifra mayor que el 27% que ha encontrado Overton (35). Hoyne y Kernohan (21) y Joselevich (22) le asignan importancia.

Ictericia.— Se le encuentra descrita en las series de la mayoría de autores: Brunschwig (6) la encuentra sólo en los estadios finales de la enfermedad. Overton (35) en el 55.5% y Mac Donald (26) en

el 51.4% porcentajes mayores que nuestro 26.5%, Urteaga (53) le da gran valor para diferenciar el hepatoma del colangioma afirmando que la ictericia es más precoz e intensa en este último, comprendiendo entre los colangiomas a las neoplasias de vías biliares extrahepáticas y de vesícula.

En nuestra serie estuvo presente en 13 casos de los cuales 7 fueron hepatomas y seis colangiomas; de los casos con cirrosis en los Nos. 10 y 27 hubo ictericia y aunque en los casos 36 y 45 no existe el dato clínico, tuvieron discreta hiperbilirrubinemia (ver resúmenes clínicos).

Náuseas y Vómitos.— Se ha encontrado en veinticuatro casos o en el 48.9% cifra mayor que el 31.8% de Overton (35). Es de mediana intensidad y se presenta generalmente al comienzo de la enfermedad; sin embargo, en nuestro caso 39 fue particularmente intenso y duró hasta la muerte del paciente.

Hipoglicemia.— En el 20.4% de nuestros casos ha habido en algún momento de la evolución uno o más síntomas de hipoglicemia como cefalea, sudoraciones, confusión diplopia, hambre, dolor abdominal y convulsiones de etiología confirmada por el dosaje de glicemia. Estos síntomas cedían con la administración de glucosa pero poco a poco se hacían irreversibles hasta causar la muerte como ocurrió en nuestros casos, 7, 38 y 44.

De los 10 casos con hipoglicemia 8 fueron hepatomas, 1 colangioma y 1 mixto.

Fazzio y Oddone (12) y Overton (35) no han encontrado ningún caso hipoglicémico.

Desde que en 1929, Nadler y Wolfer (31) comunicaron el primer caso conocido de asociación de hipoglicemia con hepatoma, diversos autores han venido comunicando varios casos más, como Thompson (52), Mac Fadzean (27), Klein (23), Derot (9) y, entre nosotros Lindo (24), en 1944, Urteaga en 1949 (53), y Solidoro y Cazorla (47) en 1960 que se han ocupado de su patogenia.

De acuerdo con Mann y Col. citados por Klein (23), Mac Fadzean (27), y otros, Nadler y Wolfer (31), Derot (9) y Lindo (24) atribuían la hipoglicemia a insuficiencia hepática lo que se desechó al demostrarse cifras bajas de glucosa en sangre aún en ausencia de insuficiencia hepática (47, 52).

La teoría del almacenamiento del glucógeno por el tumor se ha desechado porque la prueba de la adrenalina al elevar muy discreta-

mente la glicemia indica poco o ningún depósito de glucógeno en el tejido tumoral (47).

Así se ha ido rechazando paulatinamente varias otras teorías sobre la patogenia de la hipoglicemia sin que hasta el presente se tenga una totalmente satisfactoria.

Basándose en trabajos propios y en los de Weber y Cantero que experimentaron con un tumor de ratas el hepatoma de Novikoff, Solidoro y Cazorla (47) concluyen que la hipoglicemia se debería a alteraciones enzimáticas.

Balonamiento abdominal.— Se debe principalmente a la hepatomegalia, ascitis y a los trastornos dispépticos. Se le ha encontrado en diez casos, 20.4%, porcentaje menor que el 25.7% de Overton (35), y el 87% de Hoyne y Kernohan (21).

Hemorragia gastrointestinal.— Es un síndrome bastante frecuente en el CPH y se ha atribuido a la ruptura de várices esofágicas, a úlceras gastroduodenales o a trastornos de la mucosa digestiva congestionada por la hipertensión de retorno. La mayor o menor frecuencia de este síntoma varía con los distintos autores; Mac Donald (26) lo ha encontrado frecuentemente en sus casos y, en cambio, en los de Edmondson y Steiner (11) ha sido poco frecuente.

Se ha encontrado en 7 casos que hacen el 14.2% de esta serie y el número 36 que murió con hemorragia gástrica tuvo cirrosis portal concomitante.

Fiebre.— En cinco casos hemos encontrado fiebre y salvo en los casos en los que había infección secundaria no pasó de 38°C. No hemos encontrado ningún caso que pueda ser incluido en el grupo de cáncer febril de Berman (5); en cambio, Fazzio y Oddone (12) relatan un caso en el que la fiebre fue ondulante y sometido el paciente durante 3 meses a tratamiento anti-brusela. El 10.2% de esta serie es menor que el 56.9% de Mac Donald (26).

Disnea.— Cinco casos tuvieron disnea, 3 de ellos tenía hidrotórax derecho y radioscópicamente se encontró disminución de las incursiones del hemidiafragma derecho que estaba levantado por la tumoración hepática y por la ascitis. Cuando existen metástasis pulmonares son causa de disnea.

B. — ASPECTOS DE LABORATORIO

Discutimos en este capítulo los exámenes de laboratorio de nuestros casos y los comparamos con los de otras series. Aunque varios autores (26-35) afirman que dichos exámenes carecen de especificidad en el cáncer primitivo de hígado y les asignan poco valor en el diagnóstico de esta afección hemos encontrado varios datos importantes como veremos en seguida.

Glicemia.— La presencia de hipoglicemia en un paciente con molestias hepato-digestivas puede contribuir al diagnóstico de cáncer primitivo de hígado.

Consideramos que un paciente está en hipoglicemia cuando tiene menos de 70 mgr. de glucosa por 100 cc. de sangre, cifra considerada como mínima normal (47).

En nuestra casuística se dosó la glicemia en cuarentiseis pacientes de los que diez tenían hipoglicemia; ocho eran hepatomas, uno colangioma y uno de forma mixta. La cifra mínima fue de 20 mgr. % que ocasionó convulsiones y psicosis y la muerte.

La mayor incidencia que hemos encontrado corresponde a los hepatomas; sólo un colangioma, el caso siete, tuvo hipoglicemia. No hemos encontrado en la literatura ningún caso de forma mixta hipoglicemiante como nuestro caso cuarenticinco.

Mac Fadzean (27), Klein (23), Urteaga (53), y Lindo (24) han comunicado casos de hepatoma hipoglucemiante y Thompson (52) reporta un caso de hipoglicemia en colangioma. El cuadro IX compara los porcentajes de hipoglicemia según algunas series.

C U A D R O IX. Porcentaje de hipoglicemia según varios autores

Autores	Nº de casos	Hipoglicemia	Porcentajes
Mac Fadzean	23	7	30.4
Urteaga	21	2	9.5
I. N. E. N.	46	10	21.7

Bilirrubina.— En cuarenticuatro casos se hizo el dosaje de bilirrubina encontrándose cifras altas en 21 de ellos, 47.7%, porcentaje menor que el 87% de Overton (35). De los 21 casos, quince fueron hepatomas, cuatro colangiomas, y dos mixtos; las cifras variaron am-

pliamente desde pocas miligramos % más de lo normal, como en los casos con ictericia no detectable clínicamente, hasta cifras tan altas como 43 y 49 mgr. % de nuestros casos catorce y veintinueve, respectivamente. En la gran mayoría la hiperbilirrubinemia fue a predominio de la Directa sobre la Indirecta.

Fosfatasas Alcalinas.— De los cuarenta casos investigados se encontraron valores altos de fosfatasas alcalinas en 22 casos, 11 hepatomas y 11 colangiomas; en las dos formas mixtas en las que se investigaron estuvieron en límites normales. La magnitud de su elevación ha oscilado grandemente habiéndose registrado una cifra media de 18.09 unidades Bodansky; Molander, Craver y Pack (29) encontraron en dieciocho casos una cifra media de 6.4 unidades Bodansky. Overton (35) encontró valores altos en el 90% de sus casos, Molander y col. (29) en el 54% de los suyos y en esta serie se ha encontrado cifras altas en el 55% (cuadro X).

C U A D R O X. Porcentajes altos de Fosfatasas Alcalinas

Autores	Nº de casos	Porcentajes
Overton	30	90 %
Molander	18	54 %
I. N. E. N.	40	55 %

Bilirrubina y Fosfatasa Alcalina.— Diversos autores han llamado la atención sobre la discordancia entre las cifras de fosfatasa alcalina y bilirrubina al encontrar varios casos en los que la bilirrubina estaba en cifras normales y la fosfatasa alcalina en valores altos y otros en los que la bilirrubina estaba discretamente alta y la fosfatasa alcalina en valores muy altos.

Spelberg (48) encontró esta falta de relación en las hepatopatías parenquimales, Overton (35) en el cáncer primitivo de hígado y Burke, citado por Pangaro (37) en el colangioma.

En nuestra serie hemos encontrado esta discrepancia a favor de la fosfatasa alcalina en doce casos, ocho colangiomas y cuatro hepatomas (cuadros XI y XII). Lo contrario, esto es, discrepancia a favor de la bilirrubina sólo hemos encontrado en 3 casos, 2 hepatomas y uno mixto. En nueve casos más la elevación de los valores de estos exámenes era proporcionalmente semejante.

Burke, citado por Pangaro (37) explica esta discordancia como debida a que el epitelio de los conductos biliares intrahepáticos forman fosfatasa alcalina y por ello en el colangioma los valores de esta enzima suben mucho.

C U A D R O XI. Fosfatasa Alcalina y Bilirrubina en Colangiomas

Casos	Bilirrubina mgr. %	Fosfatasa alcalina U.B.
5	0.6	21
8	0.6	21
9	0.7	8.7
16	0.6	14.2
25	1.2	10.8
1	8.9	25.7
6	9.4	47.0
10	10.3	30.0

C U A D R O XII. Fosfatasa Alcalina y Bilirrubina en Hepatomas

Casos	Bilirrubina mgr. %	Fosfatasa alcalina U.B.
11	0.7	36.2
15	0.6	8.9
47	0.93	55.9
4	3.5	21.0

Bromosulfaleina.— La prueba de la retención de este colorante se ha hecho en sólo 9 casos pero la consideramos de enorme interés ya que de ellos ha sido normal en sólo un caso (Cuadro XIII).

C U A D R O XIII. Bromosulfaleina y Cáncer Primitivo de Hígado

Casos	Tipo de tumor	Retención
31	Hepatoma	20 % a los 45'
32	Hepatoma	11.4 % a los 30'
33	Colangioma	34 % a los 30'
34	Hepatoma	34 % a los 30'
37	Hepatoma	32.9 % a los 30'
39	Hepatoma	11.4 % a los 30'
43	Hepatoma	7.2 % a los 30'
48	Hepatoma	35 % a los 30'
40	Mixto	5. % a los 30'

Molander (29) en dieciocho casos encontró retenciones altas de este colorante en el 42%, Overton (35) en 24 casos en el 88% y en esta serie en 9 casos investigados en el 88.8%. Mac Donald (26) y Schuppbach y Chappel (43) encontraron retenciones altas en sus series.

Pruebas de Floculación.— Consideramos con este nombre a la cefalina colesterol y a la floculación del timol; Fazzio y Oddone (12), Pangaro (37), Joselevich (22) y Mac Donald (26) les niegan valor diagnóstico.

En esta serie se han investigado en treintisiete casos y en sólo seis de ellos tuvieron valores anormales de cuatro cruces; los casos restantes estaban en límites normales de hasta dos cruces.

Colesterol y sus Esteres.— Se investigó el colesterol en diecinueve casos, en siete de los cuales hubo valores altos y en uno, bajos. Los ésteres del colesterol se dosaron en tres casos y en dos estuvieron en valores bajos. Casi todos los autores coinciden en negar valor a estos exámenes.

Proteínas.— Se dosaron en cuarenticuatro casos, encontrándose hipoproteinemia en diecinueve y valores altos en uno. La hipoproteinemia varió entre 5.87 grs. % y 5.10 grs. %. La relación albúmina/globulina estuvo invertida en 8 casos como en el número seis.

Mac Donald (26) encontró en todos sus casos inversión de dicha relación. Fazzio (12) encontró 2 casos con hiperproteinemia. La mayoría de autores consultados señalan hipergamma globulinemia detectable por la electroforesis (37).

Creatinina y Urea.— Se hizo dosajes de creatinina y úrea en 34 y 12 casos respectivamente y en cinco casos simultáneamente; los resultados son concluyentes en el sentido de no ofrecer ninguna alteración.

Hemoglobina y Hematocrito.— Es muy frecuente encontrar anemia en el cáncer primitivo del hígado; Mac Donald (26) atribuye la de su casuística a las frecuentes complicaciones hemorrágicas que tuvo; para otros autores (3, 35), la toxicidad tumoral y la desnutrición serían otras causas productoras de anemia.

Overton (35) considera a la anemia en 3 grados: severa, cuando la hemoglobina baja de 10 gr. %, mediana, cuando la hemoglobina oscila alrededor de 12 gr. % y discreta cuando lo hace alrededor de 13 gr. %.

De acuerdo con ello hemos encontrado en esta serie que de cuarentiseis casos investigados once tenían hemoglobina en límites normales, 20 anemia mediana y quince anemia severa de menos de 10 gr. %.

Leucocitos.— Joselevich (22) y Quirino (39) señalan insistente leucocitosis sin desviación izquierda en el cáncer primitivo de hígado y la atribuyen a necrosis tumoral; Overton (35) ha encontrado cifras muy variables y Mac Donald (26) y Matta (28) señalan alteraciones cualitativas con 3 y 2 casos de eosinofilia respectivamente.

En esta serie se ha hecho el recuento de leucocitos y hemograma en 44 casos; se encontró leucocitosis en quince de ellos con cifras que oscilaban de 10 a 15 mil leucocitos por mm³. En ninguno hubo alteraciones cualitativas.

Tiempo de Protrombina.— Se ha efectuado esta prueba en treinta y tres casos; de ellos doce tuvieron valores de 84 a 100 %, seis de 72 a 74 %; seis de 63 a 72 % y nueve casos tuvieron cifras menores de 63 %.

Fazio y Oddone (12), Overton (35) y Mac Donald (26) encontraron valores bajos de tiempo de protrombina en sus series.

Orina.— En ninguno de nuestros casos se ha hecho exámenes especiales de la orina; el resultado de los exámenes de rutina efectuados carece de valor.

C. — ASPECTOS RADIOLOGICOS

La Radiología es uno de los exámenes auxiliares más valiosos en el diagnóstico del cáncer primitivo de hígado existiendo gran variedad de exámenes radiológicos que nos ayudan a sospechar o a concluir en dicho diagnóstico por medio de signos directos e indirectos.

Mencionaremos estos exámenes desde los más simples hasta los más complicados; así tenemos: 1º la radioscopia y radiografía del tórax; 2º radiografía simple del abdomen, 3º estudio radiológico contrastado del aparato digestivo (esófago, estómago, intestino, colon), 4º la colecistografía oral, 5º la urografía excretoria, 6º el neumoperitoneo, 7º la aortografía abdominal y 8º la arteriografía selectiva del tronco celiaco.



FIGURA 6.— Neumoperitoneo de nuestro caso 8, en el que se aprecian imágenes tumorales múltiples en el hígado y aumento del volumen del bozo.

Por los cinco primeros exámenes arriba mencionados es posible hacer el diagnóstico de hígado aumentado de volumen según los desplazamientos que se observen en las vísceras vecinas; este desplazamiento es un signo indirecto que puede ser producido por el cáncer primitivo así como por cualquier otro tipo de neoplasia o quiste.

El neumoperitoneo, en cambio, nos ofrece un signo directo, permite visualizar directamente la neoformación que asienta y deforma una de las caras del hígado, pudiéndose precisar el tamaño aproximado de su superficie y la localización por lóbulos, así como la presencia o ausencia de adherencias a órganos y paredes vecinas. Sin embargo, todavía esos datos son incompletos ya que no es posible hasta ese momento visualizar la configuración interior del hígado y no se puede conocer el tamaño real de la neoplasia.

Con la aortografía abdominal y la arteriografía selectiva del tronco celíaco es posible precisar esos datos y hacer el diagnóstico exacto de carcinoma del hígado, su localización y tamaño con bastante aproximación. Estos últimos dos tipos de exámenes son nuevos y recién se están efectuando desde hace pocos meses en el I. N. E. N. por lo que se han realizado en sólo 3 de nuestros casos.

1) El estudio radiológico del tórax es importante porque, fluoroscópicamente, puede observarse disminución o ausencia de la movilidad del hemidiafragma derecho y en la radiografía, discreta o pronunciada ele-

vación del mismo debida a la tensión intraabdominal aumentada y al aumento del volumen del hígado. Esta radiografía nos permite además constatar la presencia o ausencia de metástasis pulmonares.

En veintidos de nuestros casos se ha hecho estudio radiológico del tórax y en cinco de ellos el resultado ha sido positivo encontrándose los signos mencionados. En la figura 7 correspondiente a nuestro caso N° 10 se puede ver la elevación del hemidiafragma derecho.

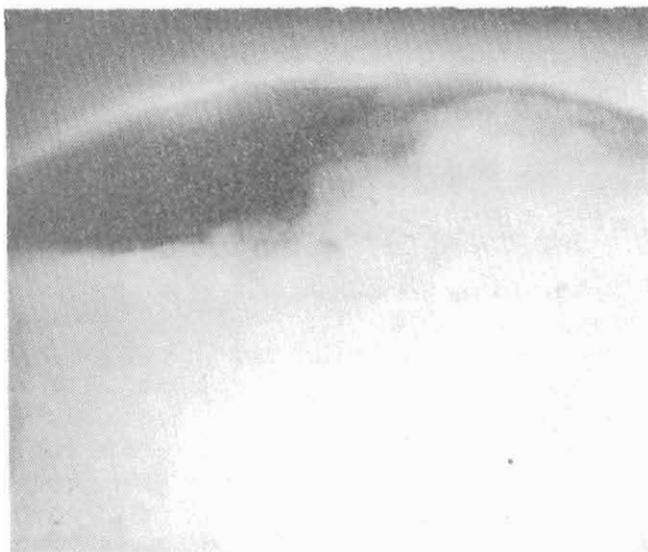


FIGURA 7.— Neumoperitoneo de nuestro caso 8 en decúbito dorsal; se aprecia los relieves de la tumoración hepática separados de la pared abdominal.

2) La radiografía simple de abdomen puede no mostrar hallazgos importantes así como también puede revelar una masa densa, opaca, en el hipocondrio derecho que puede tener o no calcificaciones y que desplaza los gases intestinales abajo y a la izquierda. Cuando existe ascitis no es posible visualizar las imágenes de los psoas ni renales que se ven en una radiografía normal.

En nuestros casos se ha hecho 15 radiografías simples de abdomen y en 10 se ha visto las alteraciones mencionadas habiendo sido cinco negativas.

3) El estudio radiológico contrastado del aparato digestivo es muy importante; nos permite ver la presencia de várices esofágicas, la desviación que sufren el estómago y duodeno hacia atrás y a la izquier-

da y el desplazamiento del ángulo hepático del colon y aún del colon transverso hacia abajo.

En veinticinco de nuestros casos se ha hecho el estudio radiológico contrastado de estómago y duodeno: en diez de ellos los resultados fueron positivos ya que se observaron los desplazamientos aludidos, en cinco fueron negativos, y en 2, dudosos. En la figura 8 de nuestro caso treintiuno, se ve el desplazamiento que sufre el estómago a la izquierda y la compresión ejercida por el tumor sobre la curvatura menor. En la figura 9 del mismo caso se ve el desplazamiento gástrico hacia atrás.

En siete de nuestros casos se ha hecho el examen del colon y en 6 de ellos se ha observado el descenso del ángulo hepático y aún del tercio externo del colon transverso.

En la figura 10 que corresponde a una mucosografía del colon de nuestro caso 21 se ve nítidamente el marcado descenso del ángulo hepático del colon. La figura 11 nos muestra imágenes semejantes correspondientes a nuestro caso 43.

4) La colecistografía oral es importante porque nos permite encontrar patología vesicular asociada; en 6 de los siete casos en los que se realizó, el resultado fue positivo. Un caso, el N^o 32, tuvo colangiocolicistografía positiva por mala concentración y desplazamiento de la imagen vesicular.

5) La pielografía excretoria permite ver el desplazamiento renal derecho hacia abajo producido por el aumento del volumen del hígado y la consiguiente deformación de la pelvis renal. Se ha hecho en dos de nuestros casos con resultados positivos.

6) El neumoperitoneo, como ya dijimos antes, es de gran importancia.

En los siete casos en los que se efectuó fue positivo. Las figuras 12 y 13 de nuestros casos N^o ocho y la Fig. 14 de nuestro caso cuarentitres muestran nítidamente los límites de la tumoración hepática que destacan contra el contraste gaseoso inyectado.

El caso cuarentitres tuvo además, simultáneamente, retroneumoperitoneo y pielografía excretoria como se observa en la Figura 15.

7) y 8) La aortografía abdominal y la arteriografía selectiva del tronco celíaco son dos nuevos tipos de exámenes recién introducidos en nuestro medio; se han efectuado en sólo tres de nuestros casos, los

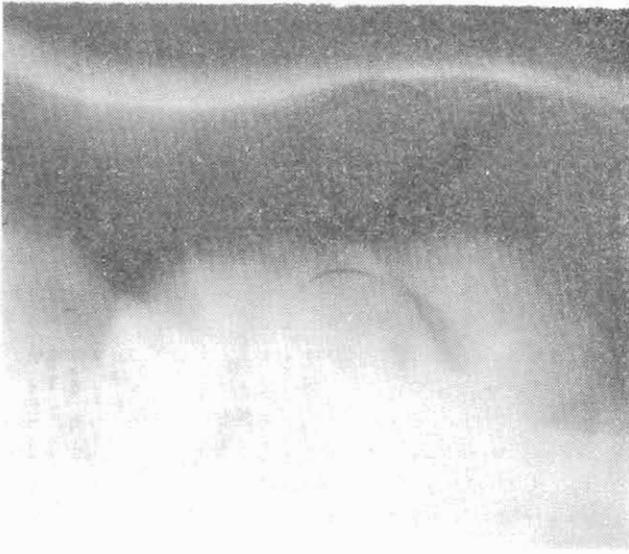


FIGURA 8.— Neumoperitoneo de nuestro caso 43 en el que también se aprecian los relieves de la tumoración.

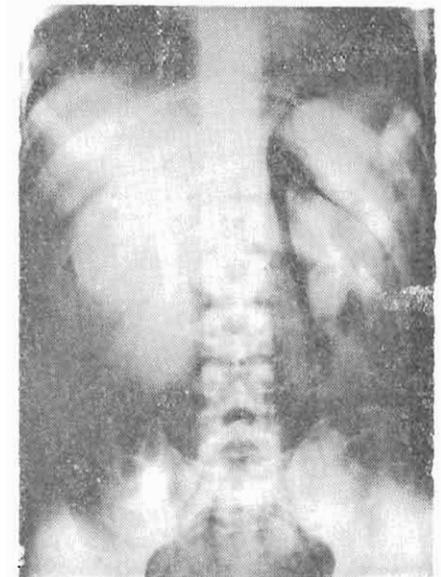


FIGURA 9.— Retroneumoperitoneo y pielografía excretoria de nuestro caso 43; se observa posición alta e hidronefrosis del riñón derecho por compresión tumoral y menor infiltración gaseosa retroperitoneal derecha en comparación con el lado izquierdo.

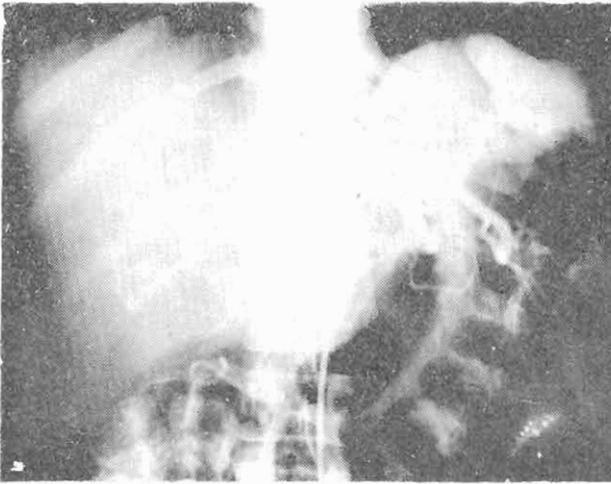


FIGURA 10 — Arteriografía selectiva del tronco celiaco de nuestro caso 49; se aprecia neovasos, distorsión y desplazamiento de los vasos normales, lo que en contraste con la vascularización normal del lóbulo derecho hace el diagnóstica de tumor del lóbulo izquierdo.

Nos. 2, 48 y 49. En la figura 16 correspondiente a nuestro caso 49 se ve abundancia de neovasos, distorsión y desplazamiento de los vasos normales, signos que llevan a la conclusión de neoplasia del lóbulo izquierdo del hígado ya que se observa la normal vascularización del lóbulo derecho.

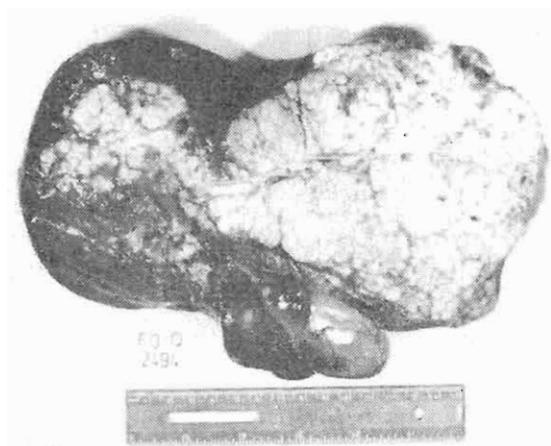
D. — DIAGNOSTICO PATOLOGICO

En los cuarentinueve casos de este trabajo se hizo el diagnóstico histopatológico en muestras de tejidos obtenidos de las siguientes ma-

a) Biopsia quirúrgica por laparotomía en veintinueve casos, 49.8%, se incluye aquí nueve casos laparotomizados en otro hospital, los casos 14, 16, 17, 18, 20, 22, 28, 32 y 39.

b) Biopsia por punción en cinco casos, 10.2%, los Nos. 10, 26, 34, 41 y 47. Cuatro de ellos fueron punciones de hígado de los que en uno, el N° 34, fue hecha post mortem. El caso cuarentisiete tuvo biopsia por aspiración de una metástasis costal.

c) Necropsia en quince casos, 30.6%. En el caso N° 46 el estudio microscópico hizo el diagnóstico de colangioma rectificando los diagnósticos clínico y macroscópico de cáncer gástrico con metástasis hepáticas.



FIGURAS 11 y 12.— Aspectos macroscópicos del cáncer primitivo de hígado en su forma masiva; fotos correspondientes a nuestros casos 32 y 43 respectivamente.



FIGURA 13.— Piezo operatoria de nuestro caso 21; hepatoma masivo que ocupaba sólo el lóbulo derecho con superficie tumoral de sección de aspecto nodular.

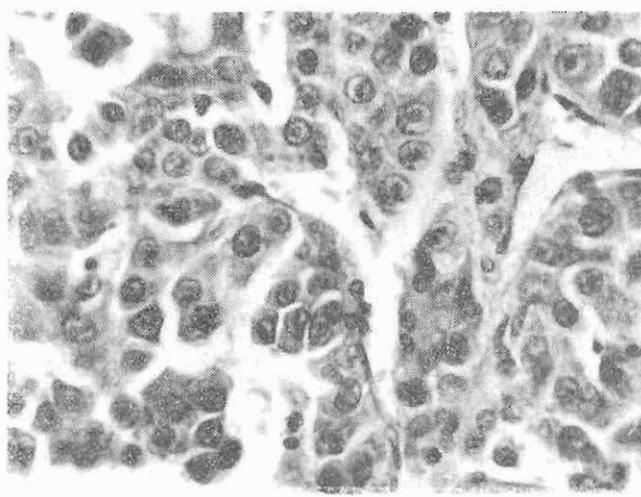


FIGURA 14.— Aspecto microscópico de uno de nuestros hepatomas; se puede observar los nidos de grandes células poligonales con abundante citoplasma.

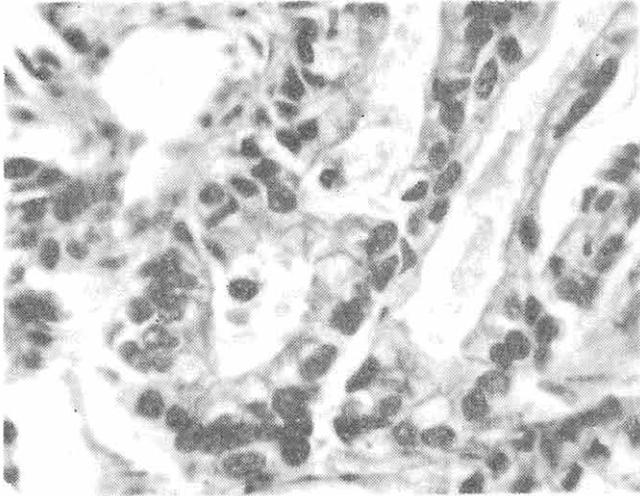


FIGURA 15.— Aspecto microscópico de uno de nuestros colangiomas; se observa células cilíndricas con citoplasma claro y que tienden a formar túbulos.

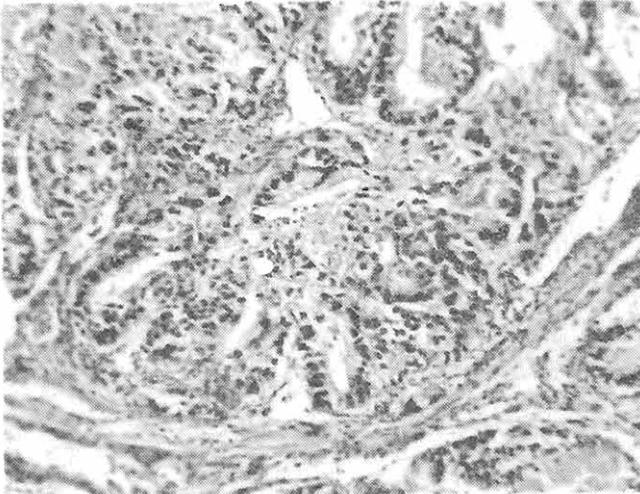


FIGURA 16.— Aspecto microscópico de nuestro caso 49, cáncer primitivo de hígado en su forma mixta; se observa estructuras glandulares formadas por elementos celulares cúbicos o poligonales.

Los cuarentinueve casos comprenden treinta y un hepatomas, quince colangiomas y tres mixtos, lo cual coincide con la mayoría de autores que encuentran predominio de hepatomas, sobre colangiomas y mixtos; Hoyne y Kernohan (21) encontraron veinte hepatomas y once colangiomas; Edmondson y Steiner (11), setenta y un hepatomas, veinticinco colangiomas y cuatro mixtos; Hall (15) treinta y seis hepatomas, veinticinco colangiomas y seis mixtos.

Los trabajos de Edmondson y Steiner (11), Higginson (19), Schanmugaratman, (46) Edmondson, Hugh (10) y otros han permitido conocer bien la patología del cáncer primitivo de hígado. Eggel, citado por Joselevich (22), ha dividido al cáncer primitivo en 3 formas según el aspecto macroscópico del hígado.

a.— *Nodular*: en ella el hígado está sembrado de múltiples nódulos amarillentos, de tamaño que varía de pocos milímetros a algunos centímetros de diámetro.

b.— *Masiva*: cuando se encuentra un gran nódulo neoplásico que ocupa gran parte del parénquima hepático y que puede tener o no, nódulos más pequeños a su alrededor;

c.— *Difusa*: cuando el hígado está plagado de pequeñísimos nódulos que le dan el aspecto muy semejante e indistinguible de la cirrosis.

C U A D R O XIV. Formas Macroscópicas del Cáncer Primitivo de Hígado

Formas	NECROPSIA			LAPAROTOMIA		
	Hep.	Col.	Mixto	Hep.	Col.	Mixto
Nodular	9	6	2	8	4	1
Masiva	2	3	0	5	0	0
Difusa	0	0	0	0	0	0
No determinada	0	0	0	5	0	0

De los casos de nuestra serie, en cuarenticinco fue posible examinar el aspecto macroscópico del hígado ya en la necropsia, en veintitres casos, ya en la laparotomía, veintidos casos. De los casos autopsiados, nueve hepatomas, seis colangiomas, y dos mixtos, eran de forma nodular; dos hepatomas y dos colangiomas, de forma masiva. de los laparotomizados, ocho hepatomas, cuatro colangiomas y un mixto eran de forma nodular; cinco hepatomas, de forma masiva. Los casos Nos. 18, 20, 23, 24 y 28, laparotomizados, no han sido catalogados por no existir esos datos en la historia clínica.

No se ha encontrado ningún caso de la forma difusa (cuadro XIV).

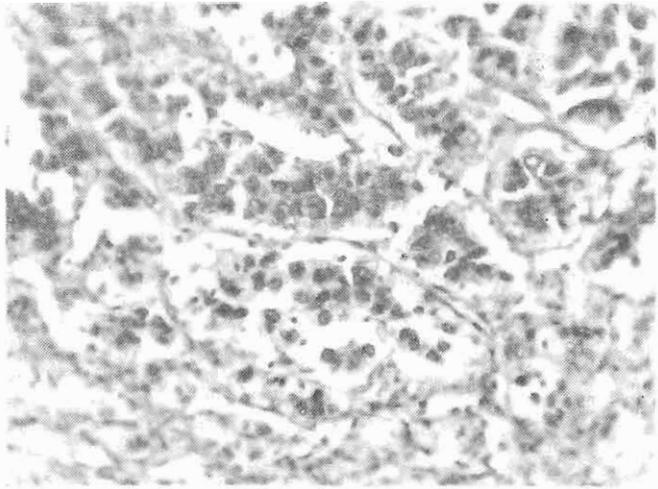


FIGURA 17.— Microfotografía de la lámina anterior a mayor aumento.

Las figuras 17 y 18 de nuestros casos treintidos y cuarentitres respectivamente, muestran dos aspectos de la forma masiva. La figura 19 de nuestro caso N^o 21, el aspecto de un hepatoma considerado masivo por ocupar sólo una porción del lóbulo derecho pero que tenía aspecto nodular en la superficie de sección del tumor.

Microscópicamente, se describe a los hepatomas como formados por grandes células poligonales y cuboideas que se agrupan en nidos celulares que tratan de imitar la arquitectura lobulillar hepática normal disponiéndose a manera de cordones alrededor de un vaso central. Estas células tienen abundante citoplasma acidófilo pudiendo contener gotas de grasa o de bilis. El estroma que rodea estos hepatocitos anormales, es escaso y está formado por tejido conectivo muy capilar que con sus prolongaciones intranodulares, delimitan los cordones celulares descritos (10, 11, 12, 18, 19, 46).

La figura 20 muestra el aspecto microscópico de uno de nuestros hepatomas.

Microscópicamente, los colangiomas son descritos como formados por células cilíndricas semejantes a las de los conductillos biliares normales que tienden a formar túbulis. El citoplasma es basófilo claro y a veces vacuolado; el núcleo muestra atipias. El estroma es denso y fibroso (10, 12, 19).

La figura 21 muestra el aspecto microscópico de uno de nuestros colangiomas.

El cáncer primitivo de hígado en su forma mixta, como su nombre lo indica, consiste en una neoplasia con estructura glandular, que presenta conductos y trabéculas que tienen elementos celulares cúbicos con citoplasma acidófilo y que en zonas alternan con formaciones tubulares propias de los colangiomas.

Las figuras 22 y 23 son dos distintos aspectos a diferentes aumentos de nuestro caso Mixto N° 49.

LOCALIZACION POR LOBULOS

Exceptuando los cuatro casos en los que no se visualizó el hígado, en los cuarenticinco restantes se ha podido comprobar el compromiso neoplásico por lóbulos, ya sea por laparotomía o por necropsia. Se ha encontrado que la gran mayoría tenía compromiso tumoral en ambos lóbulos.

De los veintitres casos autopsiados en veintidos se encontró tumor en ambos lóbulos y sólo en el N° 32 se le encontró en el lóbulo derecho.

De los veintidos laparotomizados, en trece se encontró compromiso en ambos lóbulos, en ocho no se pudo concluir por dificultades técnicas creadas por el tumor (inaccesibilidad hepática) y sólo en el caso N° 21 había tumor limitado al lóbulo derecho. No hubo ningún caso que tuviera neoplasia limitada al lóbulo izquierdo.

Estos hallazgos son similares a los de Shanmugaratman (45) en cuya mayoría de casos el tumor invadía ambos lóbulos; en cambio, Haspert (16) encontró mayor número de casos con compromiso tumoral limitado al lóbulo derecho (cuadro XV).

C U A D R O XV Compromiso de ambos lóbulos por el Cáncer Primitivo de Hígado

Autores	2 Lob.	L. D.	L. I.
Shanmugaratman	86	15	3
Haspert	4	20	4
I. N. E. N.	35	2	0

Metástasis.— El cáncer primitivo de hígado se propaga a) por contigüidad y b) por metástasis, usando para esta última las vías linfática y venosa.

Quirino (39) señala al hígado mismo, riñón derecho, vesícula biliar y vías biliares y aurícula derecha como los órganos que son más frecuentemente afectados por contigüidad; ambos riñones, los pulmones, el corazón, los huesos, las suprarrenales, en ese orden, serían según el mismo autor, los lugares más afectados por las metástasis que siguen las vías venosa y linfática.

Joselevich (22) da mayor importancia a la propagación por contigüidad y refiere que las metástasis linfoporta son más frecuentes en los pulmones y huesos.

Overton (35) y Edmondson y Steiner (11) consideran los ganglios regionales y los pulmones como los sitios más afectados por metástasis.

Para Berman (5) es tan importante la capacidad de dar metástasis del cáncer primitivo de hígado que en su clasificación clínica de la enfermedad considera una forma metastásica en la que incluye los casos que principian con síntomas y signos del órgano metastasiado.

En nuestro medio, Urteaga (53) señala a los pulmones y al hígado mismo como los sitios más afectados por metástasis.

En nuestra casuística, analizando los 23 casos autopsiados hemos encontrado que las regiones más afectadas por las metástasis son los ganglios del hilio hepático, los pulmones y el peritoneo (Figura 24), hallazgos de acuerdo a los de Haspert (16) y Hall (15).

De acuerdo a lo que refieren Edmondson y Steiner (11) y Agustoni (3) hemos encontrado que los colangiomas dan metástasis a mayor distancia que los hepatomas y mixtos; así, los casos Nos. 6 y 8, colangiomas, tenían metástasis en los ganglios preaórticos, supraclaviculares y mediastinales. Sin embargo, un hepatoma, el caso 31, tenía metástasis en el fémur derecho. También hemos encontrado que los hepatomas tienen mayor capacidad de producir trombosis tumoral venosa; los casos 43 y 44 tenían trombos en la vena pulmonar derecha y en la porta, respectivamente.

Nuestro caso 47, no autopsiado, pertenece al grupo metastásico de Berman (5) ya que su enfermedad empezó con síntomas provocados por una metástasis costal.

No hemos encontrado ningún caso con metástasis a corazón como lo encontró Haspert (16) ni a esófago ni a tiroides como lo halló Hall (15).

TRATAMIENTO Y EVOLUCION

Muy pobre ha sido el resultado del tratamiento en el cáncer primitivo de hígado; existen comunicaciones sumamente pesimistas al

respecto, pero con la nueva cirugía hepática radical es de esperar que el número de éxitos terapéuticos aumente.

De los 49 casos de esta serie, 36 se han catalogado como no tratados, siete recibieron radioterapia, tres fueron tratados quirúrgicamente, uno recibió quimioterapia y dos casos radio y quimioterapia sucesivamente.

No tratados.— La mayoría de casos encaja en este grupo y en ellos sólo se hizo tratamiento paliativo consistente en transfusiones sanguíneas para aliviar la anemia, inyecciones de sueros glucosados y aminados para la hipoglicemia e hipoproteïnemia respectivamente, paracentesis para mejorar la respiración y en fin, todas las medidas de medio hospitalario, de finalidad sintomática.

Radioterapia.— Siete casos fueron sometidos a radioterapia con fines también paliativos como la disminución del dolor o del síndrome digestivo de náuseas y vómitos; los resultados fueron tan insatisfactorios que en varios de ellos el radioterapeuta suspendió las sesiones por falta de resultados aceptables.

La radioterapia fue administrada por medio de la bomba de Cobalto y por los aparatos de 180 y 250 kilowatios; los campos cutáneos de entrada fueron el hipocondrio derecho y la base del hemitórax del mismo lado. Las dosis totales variaron de 360 a 3078 rads.

En un caso, el N^o 14, hubo discreta mejoría clínica con disminución del tamaño tumoral y bioquímica traducida por la normalización de las cifras de glicemia; sin embargo, en ese y en otros pocos casos la mejoría duró muy poco tiempo.

Muchos autores apenas mencionan a la radioterapia como medida paliativa en esta enfermedad (26) o aún la descalifican achacándole empeoramiento del deteriorado estado general de los enfermos (35).

Quimioterapia.— En nuestro caso N^o 26 se empleó la quimioterapia sin resultados en el curso de la enfermedad; se trataba de una paciente de edad avanzada, con gran hepatomegalia y ascitis y en mal estado general. Hecho el diagnóstico por punción hepática, se recurrió a la quimioterapia siendo imposible detener el curso de la enfermedad. Se le aplicó treinta miligramos de Thiotepa en 3 sesiones por vía endovenosa y 40 mgr. por vía intraperitoneal.

Recientemente, se ha empezado a hacer infusión hepática inyectando diversas drogas (mostaza nitrogenada) directamente en la ar-

teria hepática por cateterismo de la arteria duodenal; no es posible todavía hacer un juicio sobre el resultado de esta técnica. (41).

Radio y quimioterapia.— En dos de nuestros casos se ha hecho sucesivamente este doble tratamiento; uno de ellos, el N^o 39, recibió 1372 rads en 14 sesiones con el aparato de 250 Kv. La paciente vivió un año más con dolor abdominal, náuseas y vómitos, y al cabo de ese tiempo y ante su mal estado se aplicó un dosis total de 4800 mgr. de ciclofosfamida por vía endovenosa, tratamiento inefectivo ya que la paciente falleció cuando se iba a recurrir nuevamente a la radioterapia. El segundo caso, el N^o 47 recibió semejantes dosis de radio y quimioterapia sin mejoría clínica ni serológica.

Cirugía.— De nuestros cuarentinueve casos, treinticinco fueron sometidos a laparotomía con fines diagnósticos-terapéuticos encontrándose que treintitres de ellos estaban en condiciones de inoperabilidad por compromiso de ambos lóbulos o por metástasis a distancia.

Tres casos se sometieron a hepatectomía, dos con fines curativos y uno con finalidad paliativa.

En el caso N^o 43, pese a tener sólo un mes de enfermedad se encontró compromiso tumoral en ambos lóbulos y se sometió a hepatectomía derecha paliativa; falleció el cuarto día de post-operatorio por hemorragia y bronconeumonía.

En el caso N^o 32 con compromiso neoplásico limitado al lóbulo derecho se practicó hepatectomía derecha; los bordes quirúrgicos estaban libres de neoplasia pero el paciente falleció el tercer día de postoperatorio por hemorragia.

El tercer caso sometido a cirugía hepática radical es el N^o 21; se trataba de una mujer de 26 años con 5 meses de enfermedad y cuyos principales síntomas eran baja de peso y aparición de una tumoración en el hipocondrio derecho. En el examen clínico se constató hepatomegalia del lóbulo derecho, discreta ictericia y los exámenes de laboratorio eran normales si exceptuamos una leve hiperbilirrubinemia. El 27 de marzo de 1957 se le sometió a hepatectomía derecha a lobectomía hepática derecha: mediante la técnica de la ligadura del hilio hepático se le reseco el lóbulo derecho que era asiento de un gran nódulo neoplásico macro y microscópicamente en hepatoma.

La paciente, en la actualidad, después de más de 4 años de la operación, vive en perfecto estado de salud y ha tenido dos hijos después de la intervención. Más aún, el 27 de junio de 1960 se le hizo "cu-

ra quirúrgica de hernia umbilical y de diastasis de los rectos", magnífica oportunidad para una reinspección del contenido abdominal. Se encontró el lóbulo izquierdo del hígado hiperplásico pero de aspecto no tumoral; la biopsia quirúrgica del mismo fue informada por el patólogo como discreta distorsión del parénquima hepático sin encontrarse neoplasia maligna.

Keen, citado por Pack (36), en 1899 revisó la literatura encontrando 76 publicaciones de resecciones parciales de hígado sin encontrar ninguna lobectomía total. En 1911 Wendel, citado por Fineberg (13) intentó sin éxito la resección de un tumor hepático con técnica no conocida. Estos intentos de resección se habían hecho con los más diversos métodos como el uso del cauterio, la compresión y extrapentonización de tumores pediculados, suturas en U previas y colocación de clamps por detrás de la línea de sección (32), taponamiento de la superficie cruenta con gasa, etc.

A esta época, de intentos de remociones parciales del hígado sucede la era de las lobectomías hepáticas totales, cirugía radical que ha sido posible gracias a la colaboración de anatomistas, fisiólogos, cirujanos, etc.

Los principales obstáculos que he ha debido vencer para ello son, según Pack (36): 1) La inaccesibilidad del hígado, 2) La hemorragia de los 3 sistemas vasculares hepáticos; biliar, portar y sistémico y 3) la insuficiencia hepática que se creía seguía a la extirpación de tejido hepático.

La inaccesibilidad hepática se ha vencido por medio de las hoy corrientes incisiones de toracolaparotomía resultantes de la combinación de incisiones abdominal y torácica; así, a una incisión de laparotomía mediana derecha sigue, después de la exploración y decisión de si el caso es operable, (36), una incisión de toracotomía por el 8º espacio intercostal derecho. Ello permite, seccionando el diafragma en dirección de la vena cava inferior, una magnífica exposición del hilio hepático, previa movilización del hígado por sección de sus ligamentos.

La capacidad hemorrágica del hígado ha sido controlada desde que Healy y colaboradores, citados por Pack (36) y Fineberg (13), demostraron, inyectando los sistemas hepáticos venoso y arterial, que estos vasos tienen una distribución intersegmentaria y que, como en el pulmón, en el hígado hay dos lóbulos anatómicamente independientes (los lóbulos cuadrado y de Spiegel forman parte del lóbulo derecho) con sus sistemas vasculares también independientes y que, incluso, cada lóbulo tiene dos segmentos: el izquierdo, un segmento medial y

uno lateral y el derecho uno anterior y otro posterior. Si cada lóbulo tiene su irrigación independiente, la ligadura de los vasos de uno no afectará en lo mínimo al otro. Los estudios experimentales de Mann y de Healy, citados por Pack (36) y Fineberg (13), demostraron que en las hepatectomías el hígado remanente se hipertrofia y regenera asumiendo las funciones vitales de todo el órgano no habiendo lugar a la presentación de insuficiencia hepática como se creía antes.

Vencidos los 3 obstáculos arriba mencionados, el cirujano está apto para realizar las lobectomías hepáticas. Con una buena incisión de toracolaparotomía se expone y libera al hígado de sus adherencias al diafragma y a la pared costoabdominal, procediéndose a exponer el trayecto de la vena cava inferior, desde la vena renal derecha hasta llegar a la altura del diafragma, y el trayecto de la porta.

Se identifica los vasos del hilio hepático y el sistema canalicular biliar extrahepático (36). Se liga y secciona las ramas derechas de la porta, la arteria hepática derecha, el conducto cístico y su arteria, el conducto hepático derecho si se va a hacer lobectomía derecha como lo hacen Pack (36), Quattlebaum (38) y Fineberg (13) o se ligan los vasos y canales biliares izquierdos si se trata de lobectomía izquierda como lo hace Schakelford (45). Hecho esto que garantiza una buena hemostasia, se secciona el parénquima hepático y se ligan individualmente los pequeños vasos más sangrantes de la superficie de corte en la que además se dejarán sustancias hemostáticas como celulosa oxidada o peritoneo.

Se deja drenes pleural y abdominal en el hipocondrio derecho.

En 1954 Pickley y Clay, citados por Schakelford (45) y Quattlebaum (38) encuentran en la literatura dos casos de hepatotectomía izquierda y ellos mismos hacen una con todo éxito. Lortat-Jacobs y Roberts, citados por Pack (36) y Schakelford (45), hacen en 1952 una lobectomía hepática derecha, exitosamente, por cáncer metastásico localizado en ese lóbulo. Quattlebaum (38) reporta en 1952 tres hepatectomías derechas efectuadas por ellos mismos entre las que se encuentran la primera realizada por cáncer primitivo de hígado. En 1953 Pack y Backer primero y Pack, Miller y Brasfield, después (45), comunican cuatro hepatectomías derechas exitosas, tres de ellas por cáncer de vesícula y todas ellas realizadas por medio de la técnica quirúrgica de la ligadura vascular del hilio hepático.

En los últimos años el número de hepatectomías por cáncer primitivo de hígado ha aumentado y el caso referido en este trabajo es el primero realizado exitosamente en Sudamérica (41).

Los cuidados preoperatorios son intensos y bien llevados, la dieta es rica en proteínas y carbohidratos preservando la función hepática. En el postoperatorio, se cuidará del metabolismo de los carbohidratos y tan pronto como sea posible debe darse por vía oral extractos crudos de hígado, lipotrópicos y vitaminas. También se administrará grasas ya que según Vars y Rabdin, citados por Fineberg (13), la buena proporción entre grasas y proteínas favorece la regeneración hepática.

E V O L U C I O N

El curso evolutivo del cáncer primitivo de hígado es fatal; poco o casi nada se ha logrado con la terapéutica ya discutida en páginas anteriores.

De los cuarentinueve casos de esta serie, cuarentidos han fallecido, cinco se han perdido de vista, uno está vivo y con múltiples molestias después de once meses de enfermedad, caso N^o 49 y uno está vivo y libre de enfermedad después de cuatro años de haber sido operado, caso N^o 21.

En el grupo de cuarentidos fallecidos, el tiempo total de enfermedad ha sido de veintiseis meses como máximo, dos meses como mínimo y una sobrevivida media de 6.8 meses.

Edmondson y Steiner (11) señalan una sobrevivida media de 3.5 meses y Agustoni (3) de 1 a 4 meses.

Entre los hepatomas, el tiempo total de enfermedad ha oscilado de veintiseis meses como máximo a dos como mínimo con un promedio de 7.1 meses.

Entre los colangiomas, la mayor sobrevivida ha sido de 14 meses como máximo, 4 como mínimo y con un promedio de 7.0 meses.

Los dos casos mixtos fallecidos han tenido dos y tres meses de tiempo total de enfermedad.

En el grupo de hepatomas, a excepción hecha del N^o 39 que duró veintiseis meses, la gran mayoría ha tenido un tiempo total de enfermedad debajo de los diez meses.

En cambio, en los colangiomas, ha habido tres casos, los Nos. 2, 9 y 16, con 12 meses y uno, el N^o 8, con catorce meses; la mayor parte de ellos han tenido una sobrevivida de alrededor de diez meses. Estos datos concuerdan con los de Edmondson y Steiner que señalan mayor sobrevivida a los colangiomas (11).

Causas de muerte.— Las causas de muerte en los cuarentidos casos fallecidos se pueden agrupar en:

1) Dieciocho pacientes en los que no se determinó la causa de muerte por haber ocurrido ésta en el domicilio.

2) Doce fallecidos por consecuencia de la enfermedad misma, siete en insuficiencia hepática y cinco en caquexia carcinomatosa.

3) Seis pacientes muertos por complicaciones hemorrágicas; dos con hemorragia gastrointestinal; tres con hemorragia posoperatoria y uno con hemiperitoneo por ruptura de un nódulo tumoral.

4) Tres pacientes fallecidos en hipoglicemia irreversible.

5) Dos muertos por infecciones intercurrentes: uno con bronconeumonía y otro con pielonefritis supurada.

6) Un paciente falleció en insuficiencia cardíaca.

En el caso N° 44 la muerte se atribuyó a insuficiencia hepática pero en el momento de morir tenía cifras bajísimas de glicemia y en la necropsia se encontró líquido hemorrágico en cavidad peritoneal.

Todas las causas de muerte encontradas en este trabajo han sido nombradas en la literatura con diferencias en su proporción: así, para Mac Donald (26) la hemorragia por várices esofágicas, por úlcera péptica, por hemoperitoneo, ocupa el primer lugar como causa de muerte y la insuficiencia hepática e infecciones el 2º y 3er. lugar, respectivamente. Para Haspert (16) el cáncer mismo ocupa el 1er. lugar y la hemorragia el segundo. Overton (35) señala como causa de muerte en primer lugar la hemorragia gastrointestinal y el hemoperitoneo en segundo. De los seis casos de Fazzio y Oddone (12) cuatro murieron por hemorragia gastrointestinal y dos en coma hepático. Mientras que Edmondson y Steiner (11) y Fazzio (12) no encuentran ningún hemoperitoneo en sus series, Afanaseva (2) sí lo encuentra en el 22.5% de sus casos y el único caso de Thompson falleció por hemoperitoneo.

CONCLUSIONES

1) En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en el lapso de ocho años y seis meses, el cáncer primitivo de hígado ha significado una incidencia de 0.43% de todas las neoplasias malignas.

2) El 22.2% de nuestros 49 casos se ha presentado en edades menores de los veinte años.

3) En nuestro medio hemos encontrado baja asociación de cirrosis con cáncer primitivo de hígado.

4) El cáncer primitivo de hígado es rápidamente mortal y tiene una evolución corta, la que es mayor en su forma de colangiomas.

5) La hipoglicemia es un dato de laboratorio importante que unido al cuadro hepatodigestivo es muy sugestivo para el diagnóstico.

6) La posible patogenia de la hipoglicemia es de carácter enzimático.

7) La falta de relación entre las cifras altas de bilirrubinemia y alcalinofosfatasa hacen sospechar el diagnóstico de cáncer primitivo de hígado y sobre todo de colangioma.

8) La única arma disponible para combatirlo exitosamente es, en la actualidad, la cirugía hepática radical.

BIBLIOGRAFIA

1. Afanaseva, K. A.: The clinical diagnosis of liver cancer-cirrosis. *Excerpta Medica* 6 (Sec. XVI): 916, 1960.
2. Afanaseva, K. A.: The clinical picture of primary hepatic carcinoma complicated by haemorrhage into the abdominal cavity. *Excerpta Medica* 6 (Sec. XVI): 916, 1960.
3. Agustoni, César; San Giovanni, Jorge; Taboada, Federico y Egnia, Oswaldo: Hepatoma maligno primitivo y Cirrosis. *La Prensa Médica Argentina* 42: 3835. 1955.
4. Berner, Ernest; Labby, Daniel H.: Hepatoma: clinical experiences with a frequently bizarre tumor. *Annals of Internal Medicine* 54: 620. 1961.
5. Berman, C.: Primary carcinoma of the liver; a study in incidence clinical manifestations, pathology and aethiology. London H. K. Lewis & Co. Ltd. 1951. (Citado por Edmondson y Steiner (11), y por Fazio y Oddone (12).
6. Bruschi, Alex: Cáncer del hígado, vías biliares y páncreas. *J. A. M. A.* 136: 28, 1948.
7. Cook, J. W.; Duffy, E. and Schoenthal, R.: Primary liver tumours in rats following feeding with alkaloids of *senecio jacobaea*. *Brit. J. Cancer* 4: 405 - 410, 1950 (Citado por Edmondson y Steiner (10).
8. Copeland, D. H. and Salmon, W. D.: *Amer. J. Path.* 22: 1059, 1946. Citado por Shanmugaratman (46) y por Higginson, J. (19).
9. Derot, M. Goury - Lafont, M., Ratheri, M. y Roudier, E.: La hipoglucemia en los tumores malignos del hígado. *La Prensa Médica Argentina* 46: 201, 1959.
10. Edmondson, Hugh: Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of tumour pathology* 7: 15, 1958.
11. Edmondson, Hugh, y Steiner, Paud: Primary carcinoma of liver *Cancer* 7: 462, 1954.

12. Fazzio, M. Carelli, E., Oddone, I.: Carcinoma primitivo del fegato. Considerazione clinico-istoloche su sei casi. *Cancro* 12: 43, 1959.
13. Fineber, Charles, Golburgh, Warren and Templeton, Jonh: Right hepatic lobectomy for primary carcinoma of the liver. *Annals of Surgery* 144:: 881, 1956.
14. Green, J. M.: Primary carcinoma of the liver: a 10 - year collective revue. *Surg. Ginec & Obst.* 69: 231, 1939. (Citado por Mac Donald (26).
15. Hall, John and Col.: Effect of portal cirrhosis on the development of the carcinoma. *Cancer* 4: 131. 1951.
16. Haspert, Bela, Erickson, Ethel: Cáncer del hígado; estudio de 28 casos. *Cáncer* 8: 992, 1955.
17. Higginson, J.: Conferencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima 4 - IX - 61.
18. Higginson, J.: Malignat neoplastic diseases in the South Afrika Bantu. *Cancer* 4: 1224, 1951.
19. Higginson, J. : Primary carcinoma of the liver in Afrika. *Brittish Journal Cancer* 10: 609, 1956.
20. Holley, H. L. and Pierson, G.: Primary carcinoma of the liver. *Am. J. Med.* 5: 561 (Citado por Mac Donald) (26).
21. Hoyne, R. M. and Kernohan, J. W.: Primary carcinoma of the liver: a study of 31 cases. *Archives of Internal Medicine* 79: 532, 1947.
22. Joselevich, Miguel y Markus, S.: Carcinoma primitivo del hígado. *La Prensa Médica Argentina* 46: 173, 1959.
23. Klein, Herman y Klein, Sander: Spontaneus hipoglycemia associated with massive hepatoma. *Archives of Internal Medicine* 103: 117, 1959.
24. Lindo, Imelda: Hipoglicemia espontánea y carcinoma primitivo del hígado. Tesis de Bachiller, Facultad de Medicina, Lima, 1944.
25. Loesch, J.: Primary carcinoma of the liver. *Arch. Path.* 28: 223, 1939. (Citado por Mac Donald) (26).
26. Mac Donald, Richard: Primary carcinoma of the liver. *Archives of Internal Medicine* 99: 266, 1957.
27. Mc Fadzean, A. J. and Tse Tse. Young: Hipoglycemia in primary carcinoma of the liver. *Archives of International Medicine* 98: 720, 1956.
28. Matta, Edwing: Estudio estadístico clínico de las neoplasias hepáticas en el Hospital 2 de Mayo. Tesis de Bachiller. Fac. de Med. Lima, 1955.
29. Molander, David W., Craver, Lloyd, F. and Pack, George, T.: Liver enzymes, serum glutamic oxalacetic transaminase, cholinesterase and alkaline phosphates in primary and metastatic hepatic neoplasia. *Acta Unio Internationalis contra Cancrum* 16: 1478, 1960.
30. Muir, R.: *Ibid* 12: 287, 1908 (Citado por Higginson, J.) (18).
31. Nadier, W. H., Wolfer, J. A.: Hepatogenic hipoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. *Arch. Int. Med.* 44: 700, 1929. (Citado por Klein (23) y por Mc. Fadzean (27).
32. Nakayama, Komel: Simplified hepatectomy. *Britt. J. Surgery* 194: 645. 1958.
33. Opie, E. L.: *J. Exp. Med.* 80: 219, 1944. (Citado por Higginson, J., (18).

34. Ortiz Sánchez, L. A.: Cáncer primitivo del hígado: presentación de 3 casos y revisión de la literatura. Tesis de Bachiller. Fac. de Med. Lima, 1952.
35. Overton, Robert, Van Kaden, Livesay: The surgical significance of primary carcinoma of the liver. *Surgery* 37: 519, 1955.
36. Pack, George T. y Rivera, Manuel: El tratamiento de los tumores hepáticos. *La Prensa Médica Argentina* 43: 2205, 1956.
37. Pangaro, Oscar, Piccaluga, Atilio, Machado, Emilio y Laplacette, Raúl: Colangioma hepático. *La Prensa Médica Argentina* 44: 780, 1957.
38. Quattlebaum, Julian y Quattlebaum, Julian Jr.: Technique of hepatic lobectomy. *Annals of Surgery* 149: 648, 1959.
39. Quirino, Norberto: Cáncer del hígado. *La Prensa Médica Argentina* 38: 2577, 1951.
40. Reeves, E.: Precocious puberty associated with hepatoma. *Journal Clinic Endocrinology* 19: 1651, 1959.
41. Sabogal, Alberto: Comunicación personal.
42. Sanes, S. and Mac Callum, J. D.: *Ibid.* 18: 675, 1942. (Citado por Schanmugaratman) (46).
43. Schupbach, H. J. and Chappel: Primary carcinoma of the liver. *Archives of Internal Medicine* 89: 436, 1952.
44. Segi, Mitsuo, y Col.: Cáncer mortality for selected sites in 24 countries (1950 - 1957). *Tohoku University of Medicine (Japón)*.
45. Schackelford, Richard y Marbury, William: Left hepatic lobectomy for primary carcinoma of the liver. *Annals of Surgery* 144: 245, 1956.
46. Schanmugaratman, K.: Primary carcinoma of the liver and biliary tract. *British Journal Cancer* 10: 232, 1956.
47. Solidoro, Andrés Cazorla, Alberto y Rivas, Ernesto: Hipoglucemia y hepatoma. A propósito de 6 casos de hipoglucemia en 19 hepatomas. *Acta Cancerológica* 1: 113, 1960.
48. Speiberg, M. A.: Liver functional tests: their clinical significance with special emphasis on elevations of alkaline phosphatase and cholesterol. *The American Journal of Gastroenterology* 28: 219, 1957.
49. Steiner, Paul: Observations on cirrhosis and liver cancer at Dakar. *French West Afrika, Cancer Research* 19: 6, 1959.
50. Steiner, Paul e Higginson, J.: Cholangiocelular carcinoma of the liver. *Cancer* 2: 753, 1959.
51. Strong, G. F. and Pitts, H. H.: *Archives of Internal Medicine* 46: 105, 1930. (Citado por Schanmugaratman) (46).
52. Thompson, Charles, and Hilferty, Daniel: Primary carcinoma of the liver (Cholangioma) with hipoglycemic convulsions. *Gastroenterology* 29: 158, 1953.
53. Urteaga, César y Col.: Cáncer primario del hígado y de las vías biliares. *Archivos Peruanos de Patología y Clínica* 3: 3, 1949.
54. Vargas del Castillo, C.: Estudio anatómopatológico y clínico del hepatoma y su frecuencia en el Hospital Loayza. Tesis Bach. Lima, 1955.
55. Weber, George, *Revue Canadiense de Biologie* 18: 245, 1959. (Citado por Solidoro) (47).