

Hepatoma. Experiencia en Cali.

Carlos Hugo Moreno, M.D.¹, Eduardo de Lima, M.D.²,
Héctor R. Villarraga, M.D.³, Carlos Cuello, M.D.⁴ y
Luis Guillermo Mayoral, M.D.⁵

RESUMEN

Se analizaron 59 casos de tumores primarios de hígado estudiados en el Hospital Universitario del Valle en Cali, Colombia, entre 1953 y 1984. Se revisaron las características clínicas, bioquímicas y patológicas de estas lesiones en forma retrospectiva. Se discuten estos hallazgos y se comparan con los de otras series publicadas en diferentes partes del mundo.

Los tumores hepáticos primarios o metastásicos son poco frecuentes en el país (Cuadro 1)¹. Falta un estudio previo que defina cuáles son las características biomédicas más comunes de estos procesos en los pacientes nacionales. El presente trabajo revisa la experiencia en el Hospital Universitario del Valle (HUV) como un aporte a la casuística colombiana. Un aspecto de reciente interés se refiere a los múltiples factores causales relacionados con los tumores primarios del hígado en diversas partes del mundo. Así, se ha atribuido papel etiológico a parásitos como el *Clonorchis sinensis*²; a las micotoxinas (aflatoxinas)³; al alcohol y a la cirrosis alcohólica^{4,5}; a la hemocromatosis⁶; a los anticonceptivos orales que pueden causar adenomas hepáticos susceptibles de transformación maligna⁷; a la deficiencia de alfa-1-antitripsina⁸; a la enfermedad de Wilson⁸ y a la infección por virus B⁹⁻¹¹; a la hepatitis lupoide¹²; a hábitos como el uso de aceites aromáticos emplea-

Cuadro 1
Cáncer de Hígado
Tasas de Incidencia Ajustadas a la Población Mundial
1971 - 1976

MUJERES		HOMBRES	
10	8 6 4 2 0	0	10 20 30 34
8.9	HONG KONG	34.4	
7.1	SINGAPUR	32.2	
9.0	SENEGAL	25.6	
2.1	JAMAICA	6.1	
1.8	SUECIA	3.4	
1.0	CONNECTICUT	2.0	
1.5	CALI	1.9	
0.3	BRASIL	1.2	

dos por ciertas poblaciones para inhalación y fricción¹³; en fecha más próxima a la misma cirrosis biliar¹⁴ y por último a casos en que el hígado está aparentemente sano antes de la aparición del tumor primario. La Figura 1 muestra estas asociaciones. En la formación de angiosarcomas hepáticos también juegan papel ciertos productos tóxicos, como el cloruro de vinilo, el arsénico y el thorotrast¹⁵.

Los datos del presente trabajo se basan en 59 casos observados en el HUV, en Cali, Colombia.

MATERIALES Y METODOS

Al revisar 8 760 codificaciones desde enero de 1953 hasta junio de 1984 en el archivo de Patología del HUV, se encontraron 59 casos de tumores primarios del hígado, cuyos aspectos clínicos y patológicos se analizaron de acuerdo con un protocolo prediseñado, en un estudio retrospectivo.

RESULTADOS

La Figura 2 muestra la distribución por sexo y edad. De los 59 pacientes, 30% eran de Cali; 32% de diversos lugares del

1. Auxiliar de Cátedra, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Médico Interno, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
4. Profesor Titular, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
5. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia.

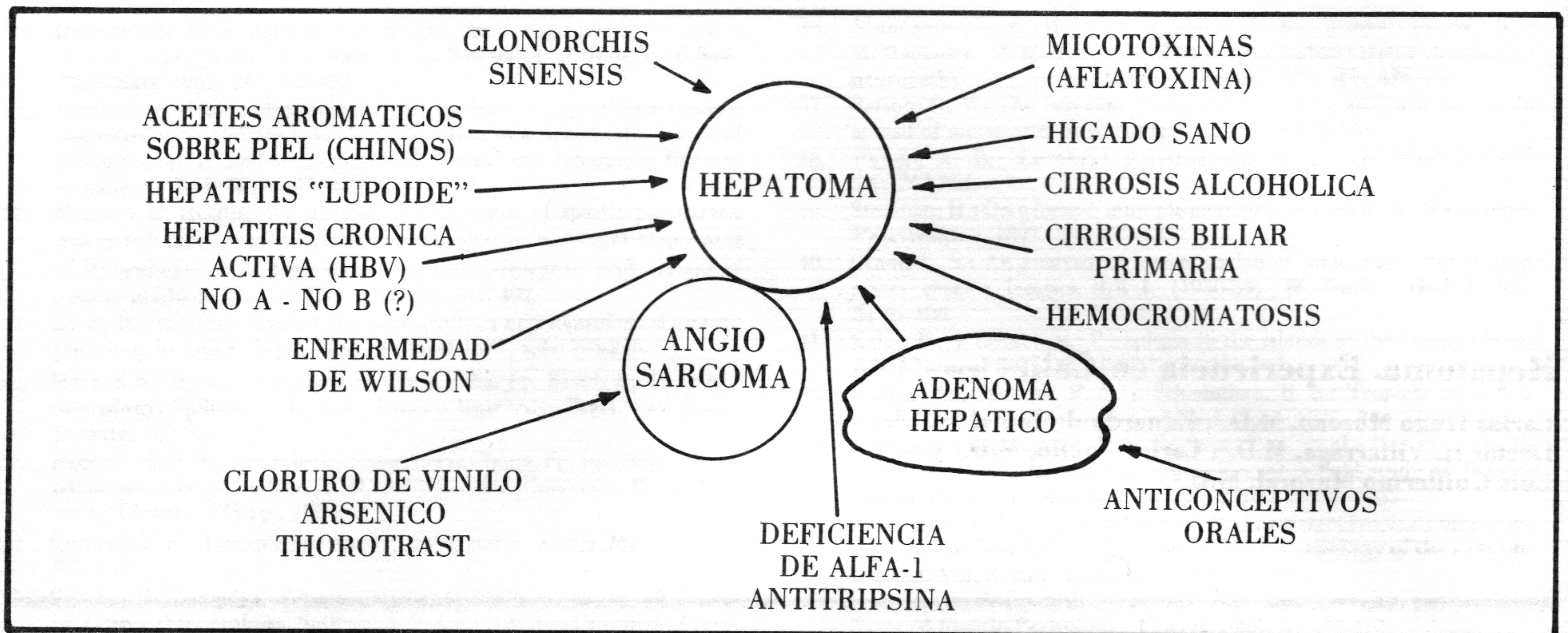


Figura 1. Factores predisponentes a tumores hepáticos.

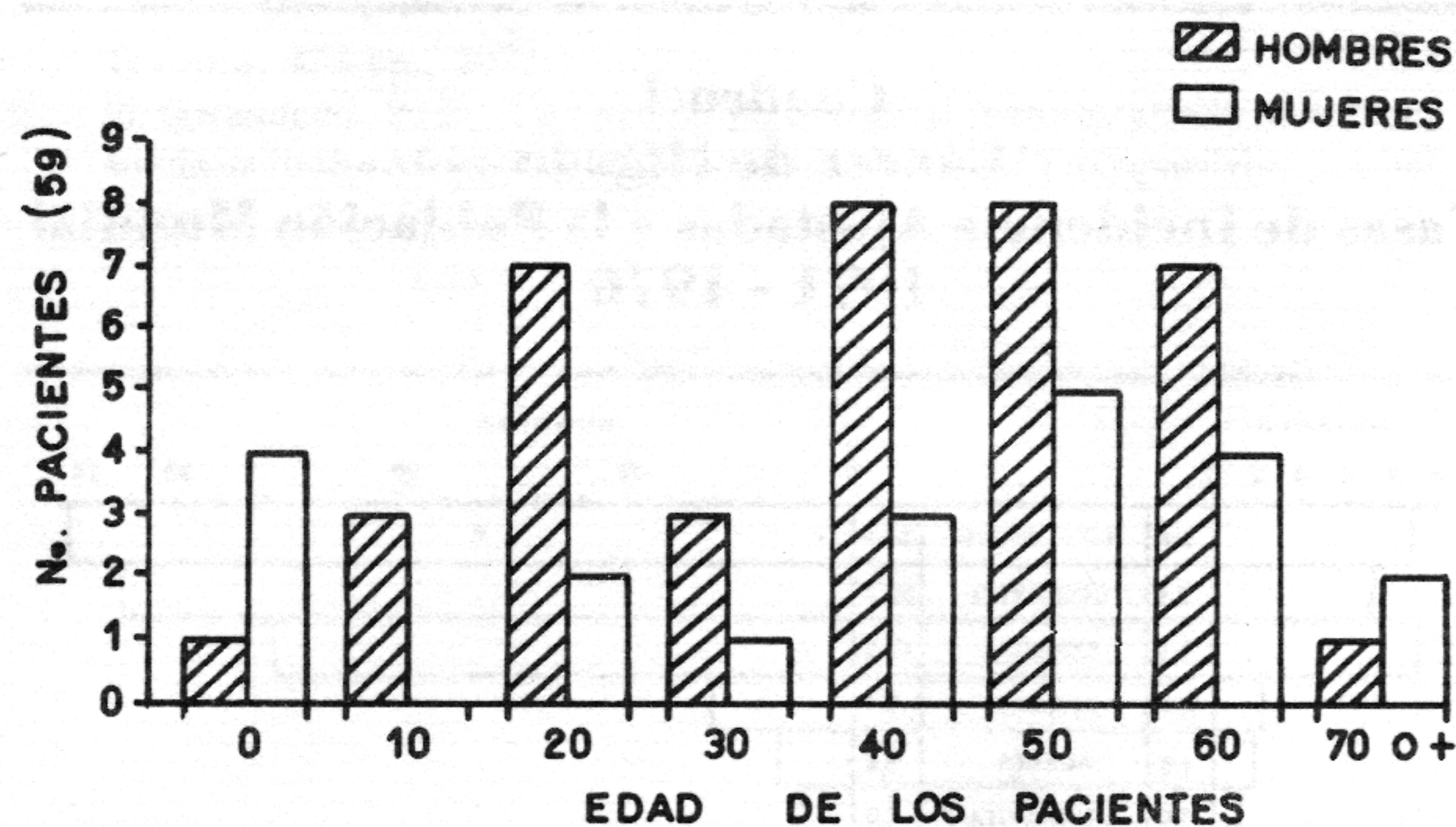


Figura 2. Distribución por sexo y edad del hepatoma en el Hospital Universitario del Valle.

Cuadro 2
Causas de Consulta

		%
Dolor abdominal	25/59	42.4
Masa	13/59	22.0
Edema	6/59	10.1
Fiebre	5/59	8.5
Diarrea	4/59	6.8
Ictericia	4/59	6.8

Cuadro 3
Síntomas

	%
Pérdida de peso	80
Anorexia	73
Dolor abdominal	70
Fiebre	53
Ictericia	35
Presencia de masa	35
Ascitis	24
Vómito - Diarrea	14

Cuadro 4
Examen Físico (Signos)

	No. Pacientes	%
Hepatomegalia	45/59	76
Edema	31/59	53
Ascitis	24/59	41
Masa	14/59	24
Linfadenopatía	12/59	20
Esplenomegalia	9/59	15
H. T. Portal	9/59	15
Estigmas Cirrosis	8/59	13

Departamento del Valle; 25% de Nariño; 16.9% del Cauca y 11.9% de otros departamentos. Según el tono de la piel y otras características, 57.6% eran mestizos; 20.3%, de color; 5%, blancos y en 16.9% estos parámetros no se especificaron. Las causas de consulta (Cuadro 2) más frecuentes fueron dolor abdominal, masa y fiebre. Como se ve en el Cuadro 3, los síntomas principales fueron pérdida de peso, anorexia y dolor abdominal.

Al examen físico, los hallazgos más importantes aparecen en el Cuadro 4. En 58% de las historias había informes sobre la

ingestión previa de alcohol, pero en 42% este dato no estaba consignado. En 34 pacientes se interrogó sobre uso de licor. De ellos, 59% dieron respuesta positiva.

En 26 de 59 pacientes se obtuvieron datos completos de autopsia, de los cuales, 4 eran hepatoblastomas en niños. Las edades de estos niños oscilaban entre 3 meses y 2 años y sus tumores se clasificaron como de tipo epitelial puro en 3 casos y mixto en uno. Como enfermedades asociadas en los adultos, se encontraron cirrosis hepática en 17 de 22 casos con autopsia; hepatitis crónica activa en una persona y esteatosis

hepática en otro. En los adultos todos los tumores estaban muy avanzados, excepto uno que fue hallazgo de autopsia en un paciente fallecido por cirrosis, cuyo tumor midió 1.7 cm de diámetro. El tumor más grande pesó 5 600 g. En 7 pacientes el tumor era un nódulo único; en 4 era un nódulo central con satélites y en 15 era nodular multicéntrico. Casi todos los tumores eran de tipo trabecular.

Las características de laboratorio se informan en la Figura 3, donde se ve que la hemoglobina era mayor de 12 g, en 69.5% de los pacientes e igual o menor de 12 g en 30.5%. Hubo recuentos de leucocitos hasta de 10 000 en 52%; de 10 a 15 000 en 29% y más de 15 000 en 19% de los exámenes. El tiempo de protrombina estaba prolongado en 60% y normal en 40%; no se hizo esta prueba en 7 casos. Las plaquetas estaban aumentadas en 23% y disminuidas en 6%; no se hizo en 24 pacientes.

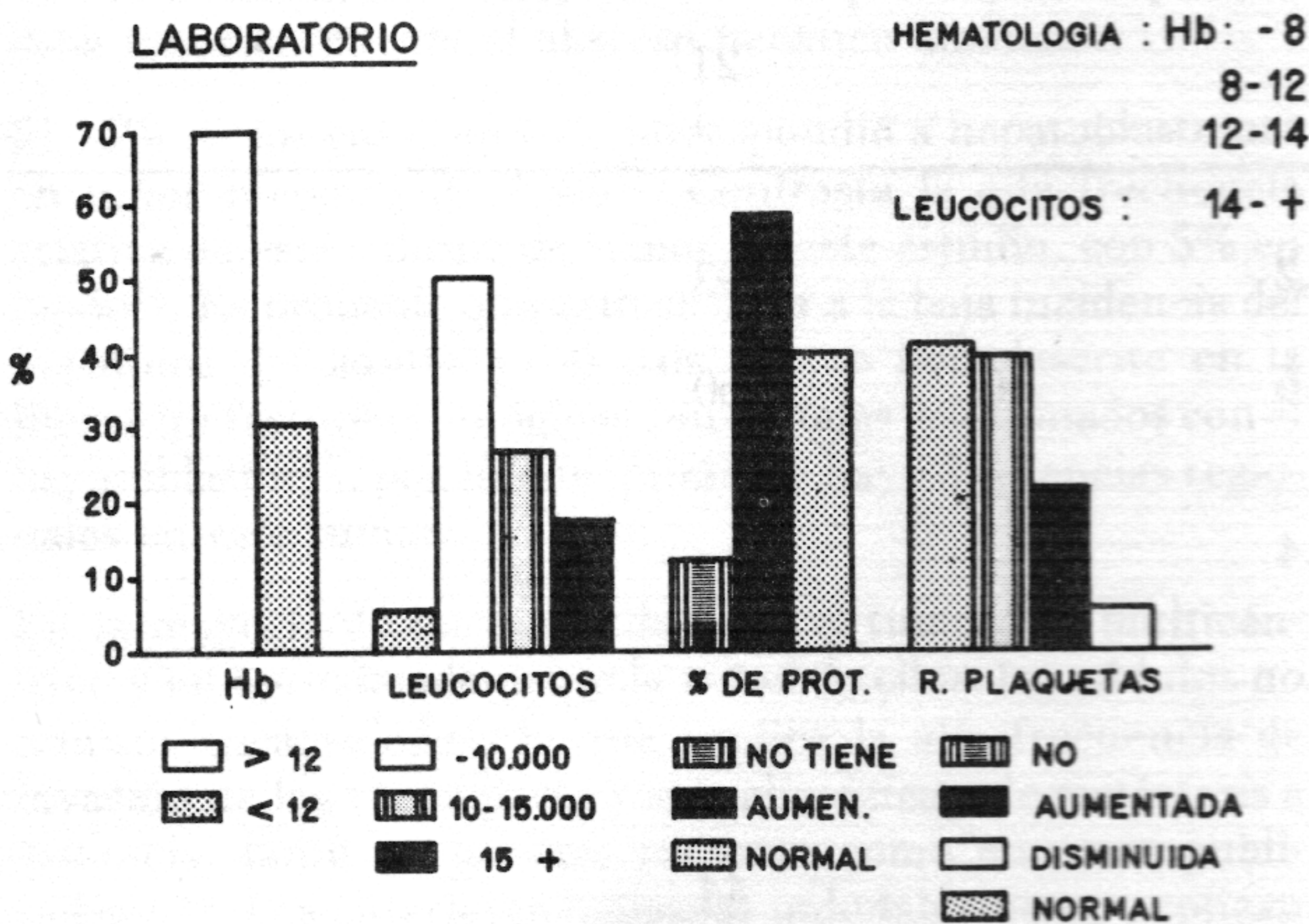


Figura 3

Cuadro 5
Pruebas Bioquímicas

PRUEBA	NORMAL		ANORMAL		NO SE HIZO
	Casos	%	Casos	%	
Bilirrubina	18	37	31	63	10
SGOT	5	14	31	86	23
SGPT	2	14	14	85	43
F. Alcalina	7	14	43	86	9
Globulinas	24	50	24	50	11
Colesterol	10	50	10	50	39
Glicemia	16	52	↑ 11 ↓ 4	35 13	28

En el Cuadro 5 se ilustran los resultados de las diferentes pruebas bioquímicas. En 63% de los pacientes existía hiperbilirrubinemia y en 86%, elevación de las transaminasas oxaloacéticas. La SGPT se hizo sólo en 16 pacientes y se encontró alta en 14. A la vez, la prueba más frecuentemente anormal fue la fosfatasa alcalina (elevada en 86%). En 13% había glicemias menores de 80 mg/100 ml; en 52% cifras de 80-120 mg/100 ml e hiperglicemia franca en 35% de los pacientes.

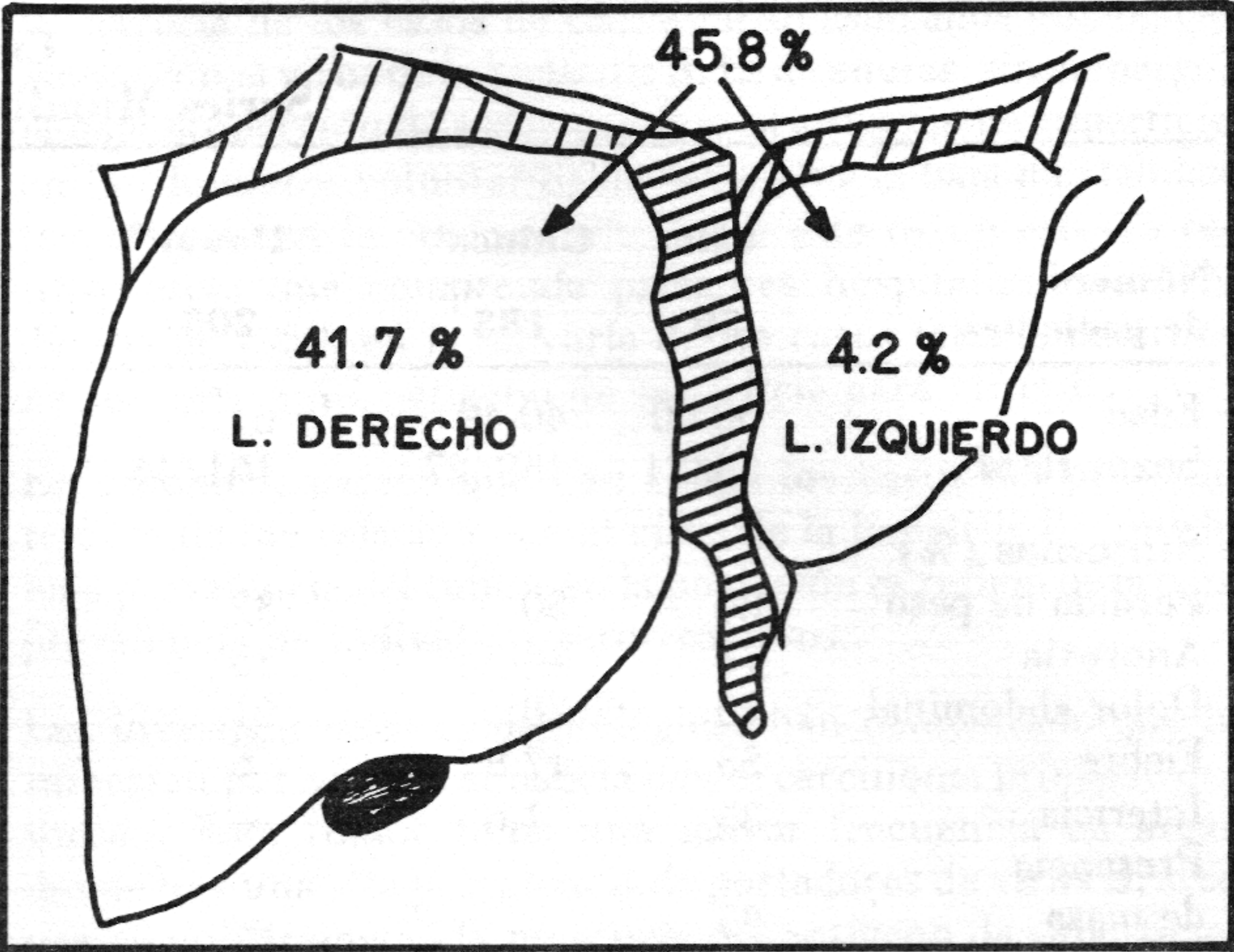


Figura 4

El líquido ascítico se estudió en 12 enfermos en el momento de la hospitalización; se encontró exudado en 7 y trasudado en 5 con 2 citologías en cada uno de los grados III y IV y una de grado V. En las 26 autopsias el líquido fue hemorrágico en 50%, amarillo en 17% y cetrino en 13%; no hubo datos en 20%.

La radiografía de tórax se llevó a cabo en 44 de los 59 casos. Era normal en 17; mostró elevación del hemidiafragma derecho en 7; derrame pleural en 8; metástasis en 7; fibrosis intersticial en 4 y un patrón miliar e infiltrado bronconeumónico en 1.

Se hizo gammagrafía hepática en 13 pacientes, y sólo en uno fue normal; se vieron defectos de captación y hepatomegalia en 11 casos y evidencia de hipertensión portal en el restante.

La Figura 4 ilustra la localización de los hepatomas en esta serie; 45.8% eran tumores que afectaban ambos lóbulos hepáticos; 41.7% ocupaban el derecho y apenas 4.2% comprometían exclusivamente el izquierdo. De las 26 autopsias, se hallaron trombos tumorales en la vena porta en 8 casos, en las suprahepáticas en 6 y en las venas pulmonares y la vena cava, en otro.

Las metástasis en las 26 autopsias se distribuyeron así: a pulmones, 13; a ganglios peritoneales, 8; a ganglios cervicales, 1; mediastinales, 1; hueso, 2; y riñón, 1.

La causa de muerte fue desconocida en 55.9%; coma hepático en 27.1%; hemorragia gastrointestinal severa en 6.8%; hemo-peritoneo en 6.8% y edema cerebral en 3.4%.

DISCUSION

En el Cuadro 6 se comparan los síntomas y signos del estudio de Cali con los de otros lugares. Las series de Malasia, Africa y Estados Unidos (EE.UU)¹³ se hicieron con base en 20 pacientes. La serie más grande es la del Japón¹⁶ con 2 411 pacientes. La edad promedio en general de todos los estudios está entre la quinta y sexta décadas de la vida, excepción hecha de los estudios de Malasia¹³, Africa¹³ y Guinea¹⁷, donde el hepatoma aparentemente es mucho más común entre la cuarta y quinta décadas. En Cali, la edad más frecuente está entre 50 a 60

Cuadro 6
Series Mundiales de Hepatoma

Número de pacientes	Cali	Guinea ¹⁷	Hawai ¹⁹	Japón ¹⁶	Malasia ¹³	Hong Kong ¹⁸	Africa ¹³	EE.UU. ¹³
	59	185	205	2 411	20 *	211	20 *	20 *
Edad	50-60	40-49	61	55.5	49	60	40	61
Sexo: H/M	38/21	158/27	161/44	2 014/397	19/1	177/34	15/5	13/8
Síntomas (%)								
Pérdida de peso	80	50	32	1.2**	25	19	50	40
Anorexia	73	—	35	5.8	—	73	—	—
Dolor abdominal	70	78	61	25.6	85	46	85	40
Fiebre	53	17.8	6	4.8	35	—	5	15
Ictericia	35	1.6	—	3.5	40	5	25	20
Presencia de masa	35	—	—	7.4	—	6	10	—
Ascitis	24							
Vómito-diarrea	14					21		
No tolera grasa			8			4		
Signos (%)								
Hepatomegalia	76	91.8	64	67.2		93		
Edema	53							
Ascitis	41	51.8	20	43.6	10	60		
Masa	24							
Linfadenopatía	20							
Esplenomegalia	15	24		14.4				
H. T. portal	15							
Cirrosis	13							
Leucocitosis	46							
T. de P. prolongado	52.5							
Bilirrubina	63	50	55			44		
SGOT	86	29.7	58					
SGPT	86	13						
F. alcalina	86	36	63			62		
Globulina	50							
Cirrosis	77		61					

* Sobre 20 pacientes.

** 83.5% que tenían cambios de cirrosis o fibrosis.

años. En todos los estudios, incluyendo el de Cali, hubo una cantidad mayor de hombres (Cuadro 6), pero fue mucho más notoria en otros como en los de Guinea y Japón. La diferencia de sexo en la serie de Cali no era tan marcada como en otras. El síntoma más común en Cali fue la pérdida de peso (80%), mientras en otros estudios fue más frecuente el dolor abdominal, que osciló entre 78% para Guinea¹⁷, y 25.6% para Japón¹⁶. En los casos de Africa¹³ y Malasia¹³, era 85%. En la presente serie fue 70%. La fiebre en los casos del HUV se encontró en 53%, mientras que en los otros estudios la prevalencia era relativamente baja, desde 17.8% en el estudio de Guinea¹⁷, hasta 35% en el de Malasia¹³. La ictericia en los estudios de Malasia¹³, Africa¹³ y EE. UU.¹³ en general es relativamente alta. En Cali se encontró en 35%. Llama la atención que por ejemplo en el estudio de Guinea¹⁷ el número de personas con ictericia era bajo; 1.6%. En Japón, que tuvo la serie más grande, 3.5% mostraban ictericia. La presencia de masa como síntoma en Cali era 35%. Solamente fue 7.4% en

Japón¹⁶, 10% en Africa¹⁷ y 6% en Hong Kong¹⁸. No hay datos sobre este parámetro en las demás publicaciones. La presencia de ascitis se encontró en 24% en el HUV, contra 43.6% en Japón¹⁶. En el estudio de Hong Kong¹⁸ había con mayor frecuencia síntomas generales como vómito y diarrea. En la presente serie la hematemesis y las melenas fueron muy bajas. En Hawai¹⁹ y Hong Kong¹⁸ las cifras alcanzaron 8% y 4%, respectivamente.

El signo más común en todas las series fue la hepatomegalia. En Cali se vio en 76% de los pacientes; en Guinea¹⁷ en 91.8%; en Hong Kong¹⁸ en 93%; en Hawai y Japón, fue más baja, 64% y 67.2%, respectivamente. La ascitis también se encontró en 60% del estudio de Hong Kong¹⁸, mientras que en otros, así como en el HUV, sólo entre 40% y 51.8%. La presencia de linfadenopatía fue 20% en Cali; no hubo datos en los demás. La esplenomegalia se encontró en 15% en estas series y en la de Guinea¹⁷ en 24%.

El perfil de laboratorio aquí fue anemia, leucocitosis, leve aumento de las transaminasas en algunos casos y elevación de fosfatasa alcalina en 80%, siendo éste el hallazgo predominante. En 40% se invirtió la relación albúmina-globulina. Se investigó la historia de ingestión de licor (no cuantificada) en 34 de los pacientes y hubo historia positiva en 20 casos. En el estudio de Hong Kong¹⁸ se vio una relación entre hepatoma y alcoholismo, pues 89% de los pacientes ingerían hasta 80 g diarios de etanol.

En 17 (77.2%) de los 22 pacientes adultos que se llevaron a la autopsia en Cali se encontró cirrosis hepática. En muchas partes del mundo se ha descrito una asociación de cirrosis en relación con hepatoma^{3,4,20}.

Casi 46% de los enfermos del HUV tenían leucocitosis asociada con dolor abdominal, hepatomegalia y fiebre, así como otros síntomas relacionados con patología hepática. Esto hace que en el diagnóstico diferencial de un paciente en el país, se deba tener en cuenta el absceso hepático amibiano.

El 15% de los casos en Cali correspondió a hepatoblastomas en niños menores de 2 años. Contrasta la alta frecuencia relativa de este subtipo de tumor en este estudio, con 5% en Japón¹⁶. Es probable que esto se deba a la baja incidencia del hepatoma del adulto en el país. No se han descrito en la literatura factores etiológicos ambientales relacionados con el hepatoblastoma, por lo que quizás no haya diferencias regionales en este tumor.

En la mayoría de los casos de Cali, el tumor era multicéntrico y en aproximadamente la mitad de ellos, los nódulos no estaban encapsulados, lo que explica la alta frecuencia de invasión de las venas porta y suprahepática y de metástasis a distancia, tanto en la serie presente como en otras publicadas^{21,22}. Los anteriores hallazgos indudablemente explican las causas de mal pronóstico y la limitada posibilidad de resección quirúrgica. Estos hechos reflejan lo tardío del diagnóstico en los casos del HUV; es de anotar que casi todos se diagnosticaron varios años atrás, cuando no se contaba con elementos diagnósticos más sensibles como la tomografía computadorizada, la ultrasonografía y las pruebas para determinación de alfa-fetoproteína sérica, que se han convertido en métodos de alta sensibilidad para determinar tempranamente la aparición del tumor en pacientes de alto riesgo como los cirróticos.

El tipo histológico del tumor más común en Cali fue el de variedad trabecular bien diferenciado. En contraste con otras series publicadas^{6,18}, no hubo tumores de células claras que se han relacionado con una mayor sobrevivencia¹⁸.

En 67% de los casos de hepatoma del adulto aquí, el tumor estaba asociado con cirrosis, lo mismo que se aprecia en la mayoría de las series publicadas^{3,16,19,23}. En todos los casos, excepto dos, la cirrosis era de tipo posthepatítico o postnecrótico. Este hallazgo está de acuerdo con una observación previa en Cali, no publicada, donde se encontró que en 50% de hepatomas, la coloración de orceína mediante el método de Shikata era positiva²⁴. Si se tiene en cuenta que con este método no es posible demostrar todos los casos asociados con el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, debido a su distribución focal, se llega a la conclusión que probablemente

la mayoría de los casos de Cali estaban asociados etiológicamente con el virus de la hepatitis B. Es de anotar, sin embargo, la baja proporción de serorreactivos al antígeno de superficie en los donantes voluntarios de sangre²⁵ y la baja mortalidad por cirrosis en la población²⁶. Como este es un estudio retrospectivo que comprende pacientes hospitalizados en la década de 1950, en la mayoría de los casos falta la determinación sérica del antígeno de superficie para virus B.

En resumen, parece que casi todos los casos del presente trabajo tenían relación con el virus de la hepatitis B y que la baja prevalencia del tumor en la población es reflejo de la baja prevalencia de individuos serorreactivos.

Las investigaciones epidemiológicas han demostrado que la infección por virus B se asocia con el carcinoma primario del hígado. Este tumor tiene una mayor frecuencia en áreas donde hay una alta prevalencia de portadores de virus B, si se usa como parámetro la presencia del antígeno de superficie. Al mismo tiempo, hay estudios que demuestran pruebas claras de oncogenicidad para este virus²⁷.

La automatización de diferentes pruebas ha permitido llevar a cabo estudios en gran escala como el desarrollado por Beasley *et al.*²⁸ en 22 707 empleados del gobierno de Taiwan, donde 15.2% tenían antígeno de superficie positivo. A su vez, la incidencia de carcinoma primario del hígado en estos casos fue de 1 158/100 000 habitantes, comparada con 5/100 000 habitantes, en la población negativa para el antígeno de superficie, es decir, un riesgo relativo de 223:1. Estos hallazgos sugieren una secuencia de hechos en los cuales la infección por virus B es seguida quizá años más tarde por la integración del ADN del virus B al ADN celular y por último, hacia la transformación maligna de las células hepáticas.

Aunque no hay una prueba absoluta de la relación etiológica del virus B en el hepatoma, si se invocan los postulados de Koch, los indicios que implican al virus B como causante del hepatoma, son muy sugestivos. Toda la información disponible enfatiza la importancia de hacer los máximos esfuerzos para prevenir la infección por este virus²⁹.

Omata y colaboradores, citado por Wogan³, estudiaron 50 pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de hepatoma por autopsia. En ellos se habían hecho estudios de marcadores serológicos y de tejido que incluyeron antígeno de superficie para virus B; estudio para el mismo antígeno en tejido; antígeno central en tejido para el virus B y anticuerpos en suero contra el antígeno central. En 22 (44.0%) hubo un hepatoma relacionado con cirrosis alcohólica y 2 de estos 22 enfermos, o sea 9.1%, tenían uno o más de los marcadores tisulares serológicos para el virus B. Esta proporción es semejante a la de la población en general, catalogada como en 7.9% y observada en 63 cirróticos alcohólicos sin hepatoma. En contraste, 15 de estos pacientes con hepatoma y evidencia de enfermedad crónica hepatocelular no alcohólica, mostraron pruebas de infección activa por virus B. Los resultados de esta serie indican que hay una alta prevalencia de la infección por virus B en personas con hepatoma. En los EE.UU. la infección por virus B en presencia de hepatoma es igual a la encontrada en otras partes del mundo, o sea, alrededor de 70% a 90% de los casos. Entre 10 y 15% de pacientes con hepatoma en ese país, tienen un hígado normal aparte del tumor y sin evidencia de infec-

ción crónica por virus B. En conclusión, se puede establecer que el virus B por sí solo podría ser una causa suficiente de hepatoma. Sin embargo, podría actuar además como un co-carcinógeno. Como se piensa que el alcohol es un carcinógeno, los alcohólicos infectados crónicamente por virus B podrían, por tanto, ser más susceptibles a desarrollar el tumor.

Se han discutido otros factores relacionados con el hepatoma, como la posibilidad de infecciones por otros virus como el virus no A, no B de la hepatitis¹⁰ y también la presencia de otras enfermedades como hemocromatosis y la deficiencia de alfa-1-antitripsina.

La aflatoxina es un carcinógeno muy potente producido por el *Aspergillus flavus*, hongo contaminante de alimentos en algunas áreas del mundo donde la infección por virus B y el carcinoma hepático son muy frecuentes (Maputo, Kenia y Tailandia). En estas zonas la ingestión diaria de aflatoxina puede ser de 0.1 a 0.2 ng por día. Los mismos autores mencionan nuevamente la alta incidencia de contaminación de los alimentos por parte de este hongo. Refieren en la población china, el consumo muy frecuente de salsas de soya, que tiene una tendencia a sufrir contaminación por hongos, pues se prepara por fermentación y en un proceso de curación en condiciones a veces poco higiénicas. Estudios llevados a cabo en Tailandia han demostrado niveles de contaminación altamente peligrosos en este tipo de alimentos^{3, 30}.

Otro de los factores que se mencionan en los últimos años como probablemente relacionado con la aparición de hepatoma, es la ingestión de anticonceptivos orales por períodos largos de tiempo. En 1974, Meyer y colaboradores describieron 10 casos de carcinoma hepatocelular en mujeres que habían tomado anticonceptivos por períodos largos de tiempo³¹.

En todas las series publicadas en el mundo, hay un marcado predominio de hepatoma en el sexo masculino. Los estudios de Blumberg y London³², sugieren la posibilidad de una reactividad cruzada entre el antígeno del virus B y un antígeno celular de superficie en los hombres. Por último, en varias poblaciones hay la costumbre de utilizar aceites medicinales aromáticos con mucha frecuencia. Las preparaciones descritas comercialmente contienen mentol, alcanfor, salicilato de metilo y aceite de eucalipto. Todas estas sustancias se han descrito como carcinógenos hepáticos en animales³³.

El carcinoma hepatocelular constituye un problema de grave pronóstico en el medio colombiano y aunque es un tumor poco frecuente, amerita los mayores esfuerzos para su descubrimiento precoz. Los métodos modernos de diagnóstico, como los marcadores de hepatitis, la determinación de alfa-fetoproteína, la gammagrafía hepática, el ultrasonido y la tomografía computadorizada, empleados a tiempo en las poblaciones de alto riesgo, podrían contribuir al diagnóstico más temprano y mejorar así el pronóstico de estos pacientes.

SUMMARY

59 cases of primary hepatic tumors were retrospectively analyzed at the Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, between 1953 and 1984. Their clinical, biochemical

and pathological characteristics were described. These findings are compared with those of other series published in different parts of the world.

REFERENCIAS

1. Waterhouse, J., Muir, C., Shanmugaratnam, K. y Powell, J.: Cancer in five continents. **IARC Scientific Publication Lyon**, 1982, **42**: 714-715.
2. Belamaric, J.: Intrahepatic bile duct carcinoma and *Chlonorchis sinensis* infection in Hong Kong. **Cancer**, 1973, **31**: 468.
3. Wogan, G.N.: The induction of liver cell cancer by chemicals. Pp. 121-152, in **Liver cell cancer**, Cameron, H. N. et al. (eds.). Amsterdam, Elsevier, 1976.
4. Simons, M. J.: Australia antigen in hepatocellular carcinoma. **Lancet**, 1972, **2**: 1089-1090.
5. Burnett, R. A., Patrick, R. S., Spilg, W. G. S., Buchanan, W. M. y Macsween, R. N. M.: Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in the west of Scotland: a 25 year necropsy review. **J Clin Pathol**, 1978, **31**: 108-110.
6. Powell, L. W., Bassett, T. L. y Haliday, J. W.: Hemochromatosis: 1980 update. **Gastroenterology**, 1980, **78**: 374-381.
7. Henderson, B. E., Preston-Martin, S., Edmondson, H. A., Peters, R. L. y Pike, M. C.: Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. Short communication. **Br J Cancer**, 1983, **48**: 437-440.
8. Shikata, T.: Primary liver carcinoma and liver cirrhosis. Pp. 53-69, in Okuda, K. and Peters, R. L. (eds.): **Hepatocellular carcinoma**. New York, John Wiley and Sons, 1976.
9. Maltz, C., Lightdale, C. J.: Hepatocellular carcinoma. New directions in etiology. **Am J Gastroenterol**, 1980, **74**: 361-365.
10. Resnick, R. H., Stone, K. y Antonioli, D.: Primary hepatocellular carcinoma following non-A, non-B posttransfusion hepatitis. **Digest Dis Sci**, 1983, **28**: 908-911.
11. Human virus, hepatic cancer. (Editorial) **Lancet**, 1981, **2**: 1394-1395.
12. Peters, P. L.: Pathology of hepatocellular carcinoma. Pp. 107-168 en Okuda, K. y Peters, R. L. (eds.) **Hepatocellular carcinoma**. New York, John Wiley and Sons, 1976.
13. Joishy, S. K., Bennett, J. M., Balasegaram, M. et al.: Clinical and chemotherapeutic study of hepatocellular carcinoma in Malaysia. A comparison with African and American patients. **Cancer**, 1982, **50**: 1065-1069.
14. Melia, W. M., Johnson, P. J., Neuberger, J., Zaman, S., Portmann, B. C. y Williams, R.: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: Detection by α -fetoprotein estimation. **Gastroenterology**, 1984, **87**: 660-663.
15. Anthony, P. P., Vogel, C. L. y Barker, L. F.: Liver cell dysplasia: a premalignant change. **J Clin Pathol**, 1973, **26**: 217-223.
16. Okuda, K. and the liver cancer study group of Japan: Primary liver cancers in Japan. **Cancer**, 1980, **45**: 2663-2669.
17. Fakunle, Y. M., Ajdukiewicz, A. B., Greenwood, B. M. y Edington, G. M.: Primary liver cell carcinoma (PLCC) in the Northern Guinea Savanna of Nigeria. **Tran R Soc Trop Med Hyg**, 1977, **71**: 335-337.
18. Lai, C. L., Lam, K. C., Wong, K. P., Wu, P. C. y Todd, D.: Clinical features of hepatocellular carcinoma: review of 211 patients in Hong Kong. **Cancer**, 1981, **47**: 2746-2755.
19. Inoue, A. A. y Whelan, T. J.: Primary liver cancer: a review of 205 cases in Hawaii. **Am J Surg**, 1979, **138**: 53-61.
20. You Tang, Z., Ying, Y. Y. y Gu, T. J.: Hepatocellular carcinoma: Changing concepts in recent years. Grune Stratton. **Progress in liver diseases**. Hans Popper Fenton Schaffner Eds., 1982, **7**: 637-647.
21. Okuda, K., Musha, H., Nakajima, Y. et al.: Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma. A study of 26 cases. **Cancer**, 1977, **40**: 1240-1245.
22. Kojiro, M., Kawabata, K., Kawano, Y., Shirai, F., Takemoto, N. y Nakashima, T.: Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth. A clinicopathologic study of 24 cases. **Cancer**, 1982, **49**: 2144-2147.
23. Marks, W. M., Jacobs, R., Goodman, P. C. y Lim, R. C.: Hepatocellular carcinoma: clinical and angiographic findings and predictability for surgical resection. **AJR**, 1979, **132**: 7-11.
24. Dehodon, K. P., Tappe, E. y Schever, P. I.: Orcein staining of hepatitis B antigen in paraffin sections of liver biopsies. **J Clin Pathol**, 1975, **28**: 66-70.

25. Duque, E. y Aristizábal, T.: Antígeno de superficie de hepatitis tipo B en donantes de sangre del Hospital Universitario del Valle, Cali. **Colombia Med**, 1984, **15**: 10-13.
26. Puffer, R. R. y Griffith, G. Q.: Patterns of urban mortality **PAHO Scientific Publication**, 1967, **151**: 184-188.
27. Shafritz, D. A. y Sherman, M.: Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. Pp. 117-137 in **Harrison's principles of Internal Medicine**. Update V. New York, McGraw-Hill Book Co., 1984.
28. Beasley, R.P., Lin, C. C., Hwang, L. Y y Chien C. S.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. **Lancet**, 1981, **2**: 1129.
29. Tedder, R. S.: Hepatitis B in hospitals. **Br J Hosp Med**, 1980, **23**: 266-279.
30. Wogan, G. N.: Dietary factors and special epidemiological situations of cancer in Thailand and Africa. **Cancer Res**, 1975, **35**: 3499-3502.
31. Meyer, P., Livolsi, V. A. y Cornog, J. L.: Hepatoblastoma associated with an oral contraceptive. **Lancet**, 1974, **2**: 1387.
32. Blumberg, B. y London, W. T.: Sex differences in response to hepatitis B virus. **Arthritis Rheum**, 1979, **22**: 1261-1273.
33. Homburger, F. y Boger, E.: The carcinogenicity of essential oils, flavors and spices: a review. **Cancer Res**, 1968, **28**: 2372-2374.

XXI CONGRESO DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE CIENCIAS BIOLOGICAS

**Tema central:
INGENIERIA GENETICA**

Cali, septiembre 25 al 27, 1986

INFORMES:

Dr. José Humberto Jiménez
Presidente

**Edificio de la Facultad de Ciencias
Oficina No. 4049. Universidad del Valle
Ciudad Universitaria
Teléfonos: 393041-70. Ext. 152
CALI**