

Carcinoma hepatocelular: generalidades y enfoque terapéutico

Carlos Gil La Rotta.

Resumen

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia primaria maligna más frecuente del hígado. En este artículo se revisan los aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de esta enfermedad.

Summary

The most important malignant tumor of the liver is the hepatocellular carcinoma. This paper reviews the epidemiology, diagnostic tools and therapies.

Aspectos Epidemiológicos.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria del hígado más frecuente. Es de presentación universal, su incidencia varía en las diferentes regiones geográficas, siendo alta en el extremo oriente y el África Subsahariana, donde se han reportado in-

cidencias de hasta 100 casos por 100.000 habitantes en un año. Se cataloga como áreas de mediana incidencia, los países europeos mediterráneos, donde se ha reportado una incidencia de 6 por 100.000 habitantes año. Las áreas de baja incidencia son aquellas donde los índices son menores a 3 casos por 100.000 habitantes, como el norte de Europa, Australia y los Estados Unidos^(1, 2). La edad de presentación más frecuente oscila entre los 50 y los 70 años⁽²⁾, salvo en Asia y África, donde se ha apreciado una mayor incidencia en grupos de 30 a 40 años⁽²⁾. Es más frecuente en varones, con una proporción de 2: 1 pudiendo en algunos casos llegar hasta 9: 1⁽²⁾. En Chile, se ha descrito más frecuentemente en hombres en una proporción aproximada de 2:1^(4,6,31).

Aspectos etiológicos

1. Aflatoxinas: La aflatoxina B es un metabolito producido por hongos del género *Aspergillus* (*A. Flavus*, *A. Parasiticus*), los cuales se desarrollan en cereales almacenados en condiciones de alta temperatura y humedad. Su mecanismo de acción aun no es claro, pero hay estudios que plantean una mutación

Centro de
Gastroenterología
Hospital Clínico
Universidad de Chile

de guanina a timina en el gen supresor p53, localizado en el cromosoma 17p^(1, 2, 3).

2. Virus de la Hepatitis B (VHB): Se plantean dos mecanismos: uno a través de su integración en una forma directa al genoma del hepatocito del huésped y el otro a través del aumento de las mitosis, como consecuencia de una mayor regeneración del hígado con daño hepático crónico.^(3, 9)

3. Virus de la hepatitis C (VHC): Puede tener un efecto sinérgico cuando existe una coinfección con el VHB, a través del mecanismo regenerativo del hígado producto del daño hepático, causado por estos virus⁽³⁾. A diferencia del VHB, no parece integrarse al DNA del hepatocito del huésped. Hashem et al. han observado que la asociación de cirrosis por VHC y alcoholismo, aumentan el número de casos de CHC en relación a cada uno de ellos por separado.⁽⁷⁾

4. Alcohol: Un 5 a 15% de los alcohólicos con cirrosis desarrollará un CHC⁽³⁾. Actualmente con la mayor sobrevivencia de estos pacientes producto de los mejores tratamientos de la hipertensión portal y las complicaciones propias de la cirrosis y mejores imágenes diagnósticas, se han reportado mayores tasas de incidencia del CHC en estos pacientes, en especial si se asocian al VHC y VHB. En nuestra casuística, un 27% de los HCC se asociaban con cirrosis alcohólica⁽³¹⁾. Se discute si el alcohol y sus metabolitos pueden inducir anomalías en los mecanismos de síntesis y reparación del DNA, o se relaciona más bien con la evolución natural de la cirrosis⁽³⁾.

5. Asociación de la Cirrosis: El 80% de los CHC se asocian a cirrosis⁽³⁾. En nuestro medio, Manterola et al lo describen con mayor incidencia en hígados no cirróticos⁽⁴⁾. Dos trabajos realizados en nuestro hospital describen hasta un 75% de CHC asociado a la cirrosis^(6, 31). El CHC se puede presentar en toda cirrosis independiente de su etiología, siendo menos frecuente para la cirrosis autoinmune y biliar primaria⁽³³⁾.

6 Factores menos frecuentes: Entre otros se mencionan las hormonas sexuales y los anabolizantes. Los anticonceptivos se han asociado con el desarrollo de CHC en algunas pacientes que los han usado en forma prolongada. Sin embargo es una situación controversial, al igual que el hábito tabaquico y el uso algunos medios de contraste como el thorotrast, que contiene dióxido de torio. También hay comunicaciones en pacientes con clonorchis sinensis^(1, 2, 3).

Cuadro clínico

Como toda neoplasia en sus estadios iniciales e incluso avanzados, puede no presentar síntomas y constituir un hallazgo en los exámenes complementarios de los pacientes con cirrosis. Los CHC pueden evidenciarse en imágenes de pacientes con ascitis⁽²⁾. Entre los síntomas y signos están: la ictericia, encefalopatía hepática, dolor abdominal, hemorragia digestiva y masa palpable de consistencia dura en el hipocondrio derecho. Casi todos estos síntomas son propios de la cirrosis, más que del tumor. En nuestra experiencia, un tercio fueron asintomáticos y se sospecharon por ecotomografía y/o tomografía computada abdominal (TAC) y/o niveles séricos altos de Alfaetoproteína (AFP). Otro tercio se descubrió a raíz de estudios imagenológicos en pacientes con cirrosis descompensada y en el tercio restante su diagnóstico se sospecho por clínica, durante un acto operatorio y en casos aislados fue un hallazgo de la necropsia⁽³¹⁾.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico del CHC se basa en la sospecha clínica en pacientes cirróticos y se corrobora con los marcadores tumorales, imágenes y la histopatología⁽¹¹⁾. Dentro de los marcadores tumorales, los valores séricos de Alfaeto proteína^(14, 16) constituyen diagnóstico si son superiores a 400 ng/ml. Valores inferiores, pero mayores a 20 ng/ml, deben ser correlacionados con las imágenes diagnósticas^(11, 14, 32), y de ser posible con la biopsia. Otro marcador poco usado en clínica es la desgamacarboxiprotrombina⁽¹⁴⁾.

Dentro de las imágenes diagnósticas, resultan útiles ecotomografía abdominal (ECO), TAC abdominal, resonancia nuclear magnética ^(8, 11) y angiografía selectiva del hígado. Mucho menos útil es el cintigrama hepático ^(11, 14).

Métodos poco habituales. Son la laparoscopia, al igual que la laparatomía abdominal, como parte del tratamiento o como hallazgo en los pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático u otras cirugías abdominales.

Tratamiento

Al tratar un CHC se deben tomar en cuenta dos aspectos. Por una parte la cirrosis y su grado de insufi-

ciencia hepática, y por otra el tumor y su tamaño. Los diferentes grupos de estudio y tratamiento del CHC han ideado clasificaciones, que nos permiten correlacionar el tamaño y el estado del tumor, con el grado de insuficiencia hepática. Estas se detallan en las tablas 1, 2, 3 y 4 ^(14, 15, 16, 17, 4).

Una vez conocidas las características del tumor y la condición clínica del paciente, el tratamiento del CHC plantea tres objetivos: 1- La curación definitiva del tumor, lo cual puede lograrse con el trasplante hepático ortotópico o la resección del tumor. Esta última tiene alto riesgo de recurrencia, lo que obliga a una selección óptima de los casos a tratar. 2- reali-

Tabla 1

Clasificación de Okuda en casos de CHC

| Estadio | Tamaño del Tumor | | Ascitis | | Albúmina | | Bilirrubina. | |
|---------|------------------|------|-----------|-----|----------|---------|--------------|---------|
| | >50% | <50% | (+) | (-) | <3gr/dl | >3gr/dl | >3mg/dl | <3mg/dl |
| I | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) |
| II | (-) | (-) | (-) | | (-) | | (-) | |
| III | | | 1 o 2 (+) | | | | | |
| | | | 3 o 4 (+) | | | | | |

(+) = signo de enfermedad avanzada.

Tabla 2

Capacidad funcional en casos de CHC (PERFORMANCE STATUS TEST. PST)

Grado 0
Grado I
Grado II
Grado III
Grado IV

Asintomático
Sintomático Actividad Física Normal.
Incapacidad Moderada.
Incapacidad Activa Mínima.
Invalidez

Tabla 3

Clip Scoring System en Carcinoma Hepatocelular

| Variable | Puntos |
|---------------------------------|----------|
| A Child Pugh A | 0 |
| B | 1 |
| C | 2 |
| B Morfología Del Tumor | |
| 1 Nódulo Unico <50% | 0 |
| 2 Varios Nódulos <50% | 1 |
| 3 Extensión > 50% | 2 |
| C Alfafetoproteína | |
| <400ng/ml | 0 |
| > 400ng/ml | 1 |
| D Trombosis De La Porta | |
| No | 1 |
| Sí | 2 |

Sumatoria de A+B+C+D con puntajes bajos mejor pronóstico.

Tabla 4

Clasificación de Barcelona sobre Carcinoma Hepatocelular (BARCELONA LIVER CLINIC CÁNCER. BCLC)

| Estado | PST | Compromiso Tumoral | Okuda | Función hepática |
|-----------|------------|---|-------------|--------------------------------------|
| A1 | 0 | Simple < 3cm | I | Bil Normal, porta Normal. |
| A2 | 0 | Simple < 3cm | I | Bil. Normal. Hipert.. Portal. |
| A3 | 0 | Simple < 3cm | I | Bil Alt. Hipertensión Portal |
| B | 0 | 3 nódulos < 3cm | I-II | Child-Pugh A -B. |
| C | 1-2 | Invasión Vascolar Extrahepatico. | | |
| D | 3-4 | Terminal | III | Child-Pugh C. |

Estados A y B susceptibles de mejor propuesta terapéutica.

Tabla 5

Etapificación de Carcinoma Hepatocelular por TNM

| | | | |
|-------------------|------------|----------------|-----------|
| Estado I | T1 | N0 | M0 |
| Estado II | T2 | N0 | M0 |
| Estado III | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0, N1 | M0 |
| Estado IVA | T4 | Otros N | M0 |
| | IVB | Otros T | M1 |

T, Tumor primario; N, nódulos linfáticos hiliares,
M, Metástasis a distancia.

zar tratamientos no radicales para intentar por un lado una posible curación definitiva y/o ser una terapia paliativa. Esto se aplica a pacientes con tumores de similares características a los tratados por la cirugía, pero con reserva hepática más comprometida, o con contraindicaciones para la cirugía. 3 Terapia netamente paliativa o de apoyo, al tratarse de casos de tumores de gran tamaño y/o metastásicos, muchos de los cuales simultáneamente tienen mala función hepática de reserva.

De acuerdo a lo anterior se describen cuatro grupos de probabilidades terapéuticas: Terapia Quirúrgica,

Terapia Ablativa Local, Quimioterapias sistémica y/o paliativas locales y finalmente sintomáticas y otros agentes. Las indicaciones de cada una de ellas por separado o combinadas no están del todo definidas. En la tabla 6 se mencionan las terapias sugeridas por el grupo de Barcelona en las cuales se correlaciona el estado clínico con el tamaño del tumor. ^(17, 18, 19, 20, 21).

A. Tratamiento quirúrgico

Comprende el trasplante hepático, el cual está indicado de acuerdo con el BCLC en tumor único menor a 3 cms, o tres nódulos menores a 3cms, con estado A, PST 0, Okuda I II o pacientes Child C sin enfer-

Tabla 6

Tratamiento para Carcinoma Hepatocelular propuesto por BCLC en Pacientes cirróticos

| Estado | Tratamiento propuesto | 1ª y 2ª Elección |
|---------------------------------|------------------------------|---|
| Estado A: CHC Temprano. | RADICAL | Resección Quirúrgica. Resección Quirúrgica, trasplante hepático, tratamiento percutáneo. Trasplante hepático. Tratamiento percutáneo |
| A1 | | |
| A2 | | |
| A3 y A4 | PALIATIVO | Embolización arterial, Quimioembolización arterial asociado o no a tratamiento percutáneo. Nuevos Agentes. Tratamiento de Soporte. |
| Estado B: CHC Intermedio | | |
| Estado C: CHC Avanzado | PALIATIVO SINTOMATICO | |
| Estado D: CHC Terminal | | |

medades asociadas, pero con tumores no mayores a 3cms. Algunos grupos de estudio plantean mejores resultados y recomiendan realizar quimioembolización arterial del tumor previo o durante la espera del trasplante hepático, también se han ensayado terapias ablativas locales en especial la alcoholización del tumor⁽²⁰⁾.

La resección quirúrgica está indicada según el BCLC en pacientes con nódulo único menor a 3cms, Okuda

12, Estado A, PST 0 a 2, Child A, presión portal menor a 10 mm de Hg, algunos grupos plantean hacer resecciones en tumores hasta de 5cms sin embargo cada vez que el tamaño del tumor aumenta mayor es el riesgo de invasiones satélites incluyendo las vasculares, lo cual implica irresecabilidad del tumor o aumento de la recidiva a corto plazo, la supervivencia promedio de los trasplantados y resecados quirúrgicamente de acuerdo con el grupo de Barcelona es

84 y 85% a un año respectivamente, 74% y 62% a los 2 años y 74% en trasplantados y 51% en resección quirúrgica a los 5 años⁽¹⁷⁾.

B Terapias ablativas locales

La detección precoz del CHC ha aumentado el número de pacientes trasplantables o resecables. Esto no siempre es posible, ya sea por la escasez de donantes, o por lo avanzado de la cirrosis y/o enfermedades asociadas. Para ellos, existen alternativas de terapias locales, cuyos índices de supervivencia oscilan entre los más bajos (producto de la evolución natural de la enfermedad), hasta similares a los obtenidos con el trasplante y la resección quirúrgica. Con el mejoramiento en las técnicas radiológicas y la posibilidad de llegar a la lesión tumoral a través de agujas guiadas ya sea por TAC o ECO, es posible la destrucción o necrosis local del tumor. Esto puede lograrse mediante los siguientes métodos: 1. Inyección de etanol percutáneo, 2. Inyección de Acido Acético Percutáneo, 3. Coagulación con Microondas, 4. Coagulación con Radiofrecuencia, 5. Destrucción con láser y 6. Crioterapia,^(15, 18, 19).

Todos estos métodos parecen tener igual índice de eficiencia en la destrucción del tumor y supervivencia del paciente, pero faltan trabajos para evaluar cuál de ellos sería el mejor y técnicamente menos complicado en cada caso. Estos están indicados en pacientes con lesión única menor a 3cms y 3 lesiones menores a 3cms, estados 1 y 2 de Okuda, PST 0 a 2, Estado A del BCLC, Child A y B. Los más utilizados actualmente son:

1. La inyección de etanol percutáneo (IEP), se hace con guía ecográfica a través de una aguja, llegando al sitio de la lesión donde se produce una necrosis por desnaturalización protéica, deshidratación celular y oclusión de pequeños vasos. Se usa en general en lesiones menores a 3cms, aunque también hay trabajos en tumores de mayor tamaño con resultados aún en evaluación. Está contraindicado en pacientes con ascitis severa, trastorno hemorrágico asociado a la

cirrosis no corregible, ictericia obstructiva y metástasis a distancia. La supervivencia a 5 años oscila entre 28 y 51%^(18, 19, 24). Dentro de los efectos adversos de la técnica se mencionan principalmente fiebre, dolor, e intoxicación alcohólica. Entre las posibles complicaciones, se ha descrito casos de hemorragia intraperitoneal, hemobilia, absceso hepático e implante tumoral en el trayecto de punción^(18, 19).

2. La inyección de ácido acético (IAP) tiene un principio similar a la IEP, el que teóricamente tiene mayor probabilidad de ingresar a las células tumorales. Sin embargo en la práctica se ha visto que es similar al IEP. Hay trabajos con mayor eficiencia y un 25% menos de sesiones para IAP con relación a IEP, pero también hay estudios que muestran similaridad y otros con mejores resultados con el etanol^(18, 19).

3. La ablación por radiofrecuencia es un método de destrucción tumoral, en el cual con una aguja guiada por eco o por TAC se accede al tumor y se envían ondas, las cuales generan energía calórica que produce necrosis del tumor. Tiene la ventaja teórica de requerir menos sesiones que la alcoholización y la posibilidad de delimitar con seguridad el área sobre la cual se va a ejecutar la destrucción tumoral. En general el promedio de sesiones para destrucción tumoral sería menor respecto a la alcoholización 1,20 sesiones por 5 sesiones de alcoholización, lo cual disminuye el riesgo de complicaciones. Sus indicaciones y contraindicaciones son similares a las enumeradas para los métodos de ablación local y la IEP^(25, 26, 28).

C. Quimioterapia y/o terapias paliativas locales.

Este grupo de terapias tiene un fin paliativo y se aplican básicamente a los pacientes con tumores mayores a los 5 cms, y con compromiso avanzado de la reserva hepática sin llegar a ser terminales, Comprende la embolización arterial hepática (EA), procedimiento en el cual se ha usado como embolizantes gelatina, microesferas, coloides y coagulantes entre otros. Estos tienen como fin producir destrucción tumoral a través de la isquemia y necrosis secundaria,

La Quimioembolización arterial hepática (QEA) usa lipiodol más quimioterápicos y tiene como fin lograr una mayor penetración y fijación local de medicamentos como la adriamicina, doxorubicina, mitomicina entre otros sobre la lesión tumoral. Con esta terapia se ha logrado disminución en el tamaño del tumor, pero no se ha logrado mejorar la sobrevivencia, están contraindicados en trombosis de la vena porta y gran alteración de la función hepática^(23, 24, 27).

Por otra parte la quimioterapia sistémica no ha logrado mostrar grandes remisiones y presenta un rango de sobrevivencia promedio de 6 meses. Además existen riesgos de toxicidad y/o descompensación en la deteriorada función hepática⁽¹⁸⁾.

D. Tratamientos sintomáticos y otros agentes.

Los pacientes con escasas posibilidades terapéuticas son aquellos con tumores mayores a 5cms., Child C, compromiso vascular y/o metástasis locales o a distancia, tienen un promedio de sobrevivencia de 6 meses requiriendo tratamiento solamente sintomático.

Como el CHC presenta receptores hormonales para estrógenos y andrógenos, se han hecho intentos de tratamientos con un bloqueador de los estrógenos (Tamoxifeno), sin evidencias de grandes beneficios terapéuticos⁽²⁹⁾.

Otros receptores del CHC son los receptores a la somatostatina. Con el uso de esta y el octeotride un análogo sintético se ha descrito reducción de los niveles de la alfa-fetoproteína y una mejor sobrevivencia del grupo estudiado⁽³⁰⁾, lo anterior está en periodo de una evaluación más amplia.

Finalmente el Interferon, como parte del tratamiento de los virus potencialmente carcinogénicos del hígado no ha mostrado reducción ni mejoría del CHC, pero si hay evidencia que el realizar una terapia antiviral con interferon y otros fármacos se puede prevenir la probabilidad de llegar al CHC⁽¹⁸⁾. En el futuro, las innovaciones en este campo pueden provenir de los avances en la terapia génica⁽¹⁸⁾.

Referencias

1. **Martínez F.**
Tumores del hígado en Manual de hepatología, Linda Muñoz, Ediciones Cuellar, primera edición Guadalajara México 1994; 12-1-12-24.
2. **Castells A, Bru C, Bruix J.**
Cáncer primitivo del hígado, Gastroenterología y Hepatología Tomo II, Jorge Valenzuela Joan Rodes, Editorial Mediterraneo, primera edición 1997; 908- 913.
3. **Martínez F J.**
Epidemiología y etiología del hepatocarcinoma, Rev. Esp. de Enf Dig 1994; 86; 3: 665-71
4. **Manterola C, Muñoz S.**
Hepatocarcinoma. Descripción de características clínicas verificadas en una región del sur de Chile. Rev Méd Chile 2000; 128: 887-95.
5. **Manterola C, Roa I.**
Carcinoma hepatocelular. Aspectos generales del diagnóstico y tratamiento. Rev Méd Chile 1996; 124: 469-79.
6. **Smok G.**
Carcinoma primitivo del hígado, estudio de 85 casos de necropsia. Rev Méd Chile, 1986; 114: 653- 58.
7. **Hashem B, El-Serag A.**
Risk Factors for the Rising Rates of Primary Cancer in the United States. Arch Intern Med 2000; 160: 3227-30.
8. **Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, Atchley J, Wilson D, Davies MH et al.**
Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: Double-Contrast MR Imaging for Diagnosis. Radiology, 2000; 216: 154-62.
9. **Beasley R, Hwang L, Lin y Chien C.**
Hepatocellular carcinoma and Hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129-33.
10. **Collierand J, Sherman M.**
Screening For Hepatocellular Carcinoma, Hepatology 1998; 27: 273-9.
11. **Masatoshi K.**
Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Premalignant/Borderline lesions. Sem Liv Dis: 1999; 19: 297-309.

12. Di Bisceglie A, Carithers RL, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28: 1161-5.
14. Everson G. Increasing Incidence and pretransplantation Screening of Hepatocellular Carcinoma. *Liver transplantation* 2000; S2 – S10.
15. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okasaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and Prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918-27.
16. The Cáncer of the liver Italian program (CLIP) investigators. Prospective validation of the Clip score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 840 -5.
17. Llovet J, Concepcio B, Bruix J. Prognosis of hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Sem Liv Dis* 1999; 19: 329-38.
18. J Llovet, M Sala, Bruix J. Nonsurgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Trasplantation* 2000; 6: S11-S15.
19. Okada S. Local Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma, *Sem Liv Dis* 1999; 19: 323-8.
20. Bismuth H, Majno P, Adam R. Hepatocellular carcinoma: from ethanol injection to liver transplantation. *Aeta Gastroenterol Belg* 1999; 62: 330-41.
21. Mor E, Kasper RT, Sheiner P, Schwartz M. Treatment of Hepatocellular Carcinoma Associated with Cirrhosis in the era of Liver Transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 129: 643-53.
22. Nakakura E, Choti M. Hepatocellular Carcinoma: Current Management Recommendations. *Adv in Oncol* 2000; 16: 12-8.
23. Bruix J, Llovet J, Castells A, Montana X, Bruix J, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus Symptomatic treatment in patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of randomized, Controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1572-9
24. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Tarayama T, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996; 77: 1781-6.
25. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor Ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000; 217: 633-46.
26. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: Treatment With Radio-frequency ablation versus ethanol Injection. *Radiology* 1999; 210: 655-61.
27. Groupe d'étude et de traitement du carcinome hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *New Eng J Med* 1995; 332: 1256-61.
28. M. Colleoni, Audisio RA, De Braud F, Fazio, Martinelli, Goldhirsch A. *Med et al.* Practical Considerations in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Drugs*; 1998; 55(3): 367-81.
29. Liu CL, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Poon RT, Wong J. Treatment of advanced Hepatocellular carcinoma with Tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized Study, *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 218-22.
30. Koroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of the hepatocellular carcinoma with octeotide: a a randomised controlled Study. *Gut* 1998, 42; 442-7.
31. Gil LC, Pimentel C, Brahm J, et al. Características clínico-patológicas y factores etiológicos del hepatocarcinoma en Chile. Estudio de 7, 5 años (1987-1994), *Gast Latinoam.* 1994; 5: 46
32. Sato Y, Nakataka K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *New Eng J Med* 1993; 328: 1802-6.
33. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1944-8.