

TUMORES HEPATICOS BENIGNOS

Revisión de 22 casos de Hiperplasia Nodular Focal y Adenoma Hepatocelular

Jesús Aguirre-García, Juan Jesús Szymanski-Gómez, Patricia Alcocer-Gregory,
Julieta Rodríguez-Jerkov, Ernesto Ramos-Martínez
Servicios de Anatomía Patológica y Radiodiagnóstico, Hospital General
Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social
Apartado Postal 7-1449, México 7, D. F. México.

SUMMARY

Twenty cases of focal nodular hyperplasia of the liver (FNH) and two cases of hepatic cell adenoma (HA) are reported. FNH was more common in women; all cases were autopsy or surgical findings and only one patient received oral contraceptives. HA cases presented in young women; both had painful hepatomegaly, the tumors were huge and were associated with peliosis; none of these patients had treatment with anabolic steroids or oral contraceptives. The morphologic characteristics of these lesions and their differential diagnosis are discussed. It appears that benign hepatic tumors associated with oral contraceptives are rare in this country; probably this low incidence is due to the scarce usage of oral contraceptives here.
(Patología (Méx) 18: 129-142, 1980).

RESUMEN

Se informan 20 casos de hiperplasia nodular focal (HNF) y dos de adenoma hepatocelular (AH). La HNF predominó en el sexo femenino; en todos los casos correspondió a un hallazgo de autopsia o de una intervención quirúrgica y solamente en una paciente hubo antecedentes de ingestión de esteroides anticonceptivos. Los dos casos de AH se presentaron en mujeres jóvenes; ambos se caracterizaron por hepatomegalia dolorosa, mostraron un gran tamaño y se asociaron a peliosis; en ninguno de los casos hubo antecedentes de tratamiento con esteroides anabólicos o anticonceptivos. Se analizan las características morfológicas de estas lesiones y su diagnóstico diferencial. Los tumores hepáticos benignos asociados a anticonceptivos orales aparentemente son raros en nuestro medio; su baja frecuencia se debe probablemente al empleo poco común de estas hormonas.

INTRODUCCION

La frecuencia del adenoma hepatocelular (AH) y de la hiperplasia nodular focal del hígado (HNF) ha aumentado en forma importante en los últimos años probablemente como consecuencia de un incremento en el uso de los anticonceptivos orales, así como por el empleo prolongado de los mismos^{1, 2, 3, 4, 5}

Los hechos que han permitido señalar a los esteroides anticonceptivos como responsables del desarrollo del AH y la HNF son la aparición frecuente de estos tumores en mujeres que emplean anticonceptivos orales y la regresión de las lesiones hepáticas en algunas pacientes que suprimen su uso^{6, 7, 8}

Recientemente se han descrito, además, varios casos de AH en pacientes tratados con esteroides anabólicos^{9, 10, 11, 12} y un caso en una mujer joven con hiperestrogenismo endógeno secundario a una anastomosis portosistémica¹³.

Los objetivos de la presente revisión son conocer la frecuencia de estos tumores en el material estudiado, determinar su relación con los anticonceptivos orales y los esteroides anabólicos y comparar los resultados con los observados por otros autores.

MATERIAL Y METODOS

Este trabajo corresponde a un estudio retrospectivo de los casos de HNF y AH observados en el material de autopsias y piezas quirúrgicas del Hospital General del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los criterios utilizados en el diagnóstico de estas lesiones son los descritos por Edmondson¹⁴ y Phillips *et al*¹⁵. La HNF es una lesión única o múltiple, habitualmente subcapsular, bien limitada, casi siempre desprovista de cápsula, rodeada de parénquima hepático normal (Fig. 1); presenta una cicatriz central de la que parten tabiques fibrosos en forma radiada, que la dividen en varios nódulos (Fig. 2); en forma constante muestra conductos biliares que son más numerosos en la porción central y en las bandas fibrosas, en donde también hay arterias y venas de mediano calibre (Fig. 3). El adenoma es un tumor generalmente único, frecuentemente encapsulado, compuesto de hepatocitos de aspecto microscópico normal o con citoplasma vacuolado que se distribuyen en cordones y ocasionalmente forman bilis; en esta neoplasia no se observan espacios porta, bandas de fibrosis o conductos biliares (Fig. 8 y 9).

RESULTADOS

En 8,960 autopsias y 92,023 biopsias y piezas quirúrgicas estudiadas en un lapso de 15 años, del 16 de marzo de 1963 al 15 de marzo de 1978, se encontraron 20 casos de HNF y 2 casos de AH. Las características clínicas y anatomopatológicas de las dos lesiones se describen por separado.

Hiperplasia Nodular Focal. - La HNF predominó en el sexo femenino en proporción de 3 a 1; 15 pacientes fueron mujeres y 5 hombres (Cuadro 1).

La edad de las mujeres varió de 23 a 69 años; la mayor frecuencia ocurrió en el cuarto decenio de la vida y la edad promedio fue de 40.6 años (Gráfica 1). Seis de las 15 mujeres (40%) mencionaron el antecedente de embarazo y el número promedio de gestaciones fue de 6. En dos enfermas se efectuó histerectomía (casos 2 y 10), al parecer por leiomiomas uterinos. Solo una paciente (caso 18) señaló el antecedente de ingestión de esteroides anticonceptivos durante 12 años, pero no fue posible conocer el anticonceptivo utilizado. Las edades extremas de los hombres oscilaron de 41 a 78 años, con un promedio de 57.8 años.

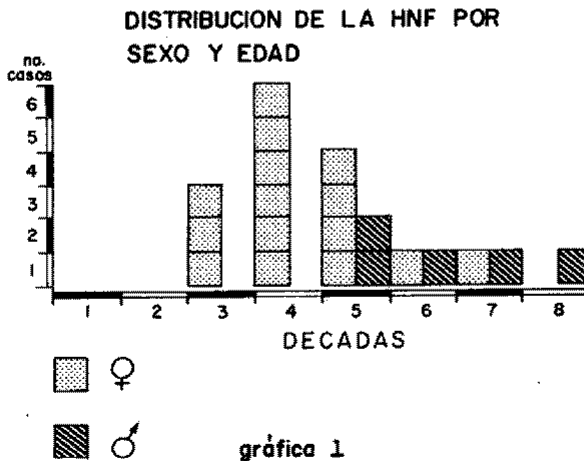
Ningún paciente presentó síntomas o signos referibles a la HNF. En diez y seis casos la lesión se observó en forma inesperada en el estudio post-mortem en los cuatro casos restan-

CUADRO 1
 HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

CASO	SEXO	EDAD	ENFERMEDAD PRINCIPAL
1	F	23	NECROSIS TUBULAR
2	F	42	CARDIOPATIA REUMATICA
3	M	49	INFARTO MIOCARDICO
4	F	27	CARDIOPATIA REUMATICA
5	F	58	MENINGIOMA
6	F	34	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
7	M	55	ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA
8	M	66	INFARTO CEREBRAL
9	M	78	DIABETES MELLITUS
10	F	38	DESNUTRICION
11	F	50	ANEURISMA CEREBRAL ROTO
12	F	38	MICROANGIOPATIA TROMBOTICA
13	F	69	INFARTO CEREBRAL
14	F	27	PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA
15	F	39	ADENOCARCINOMA GASTRICO
16	F	37	HEPATITIS FULMINANTE
17	F	38	COLECISTITIS CRONICA LITIASICA
18 + *	F	45	COLECISTITIS CRONICA LITIASICA
19	F	45	COLECISTITIS CRONICA LITIASICA
20	M	41	COLECISTITIS CRONICA LITIASICA

+ Antecedente de anticonceptivos orales

* Lesiones múltiples



tes (casos 17, 18, 19, 20) correspondió a un hallazgo operatorio durante una colecistectomía por litiasis vesicular.

El tamaño de las lesiones varió de 0.5 a 2 cm, con un promedio de 1.1 cm. En diez y seis casos se obtuvo información acerca de su localización; once casos se encontraron en el lóbulo derecho, cuatro en el izquierdo y uno en el lóbulo cuadrado; en el caso 18 el cirujano describió la presencia de varios nódulos en el lóbulo derecho. Diez y nueve casos estaban situados por debajo de la cápsula de Glisson (Fig. 1) y uno mostraba un pedículo fibroso que lo unía a ésta. El color fue amarillo o café rojizo, de acuerdo con el contenido de grasa o bilis. La consistencia de todos los especímenes fue mayor que la del parénquima adyacente. El aspecto microscópico correspondió al descrito previamente. En cuatro lesiones se observó una cápsula fibrosa delgada e incompleta (Fig. 4). El grado de fibrosis de la porción central se catalogó como leve en ocho casos, moderado en nueve e intenso en tres (Fig. 2). En los casos 1, 4, y 11 se apreció bilis en algunos canalicúlos o en los conductos biliares localizados en los tabiques fibrosos. Los casos 9, 17 y 19 presentaron esteatosis difusa, y el caso 9 mostró también cuerpos hialinos de Mallory. En ningún caso se observaron mitosis en las células hepáticas; algunas lesiones mostraron hepatocitos binucleados o con nucleolo prominente.

Adenomas Hepatocelulares. - La historia clínica de los dos casos (casos 21 y 22) se resume a continuación.

Caso 21. Mujer de 26 años de edad con comunicación interauricular. Se desconocen los antecedentes gineco-obstétricos. Refirió que no había tomado esteroides anabólicos o anticonceptivos y presentaba un dispositivo intrauterino. Ingresó por primera vez al hospital por hepatomegalia moderada y dolor leve en el cuadrante superior derecho del abdomen; el centelleograma mostró un defecto de captación en el lóbulo derecho; recibió tratamiento antiamibiano y fue dada de alta. Reingresó 10 meses después por persistir el dolor y mostrar hepatomegalia lentamente progresiva; durante la evolución de su enfermedad no presentó datos de insuficiencia hepática ni ataque al estado general. En un nuevo centelleograma se apreció ausencia de captación del radiofármaco en el lóbulo derecho y crecimiento importante del lóbulo izquierdo. La biopsia percutánea de hígado se diagnosticó como compatible con adenoma hepatocelular por presentar células hepáticas de aspecto normal sin espacios porta ni venas eferentes. La arteriografía del tronco celiaco y la esplenoportografía mostraron una masa moderadamente vascularizada situada en el lóbulo derecho del hígado, con desplazamiento y compresión de las arterias segmentarias derechas y vasos tumorales delgados y tortuosos localizados en la periferia (Fig. 5); en la fase tisular y venosa se apreció el depósito persistente de material de contraste en pequeños espacios de 0.5 cm de diámetro promedio, disseminados en toda la lesión (Fig. 6); no se demostraron signos de invasión venosa. Un año después de iniciado su padecimiento se efectuó hepatectomía derecha y colecistectomía; el lóbulo derecho del hígado estaba sustituido por un tumor bien limitado, rodeado casi totalmente por una cápsula fibrosa gruesa, lobulado y de superficie externa café rojiza, que midió 28 x 25 x 20 cm y pesó

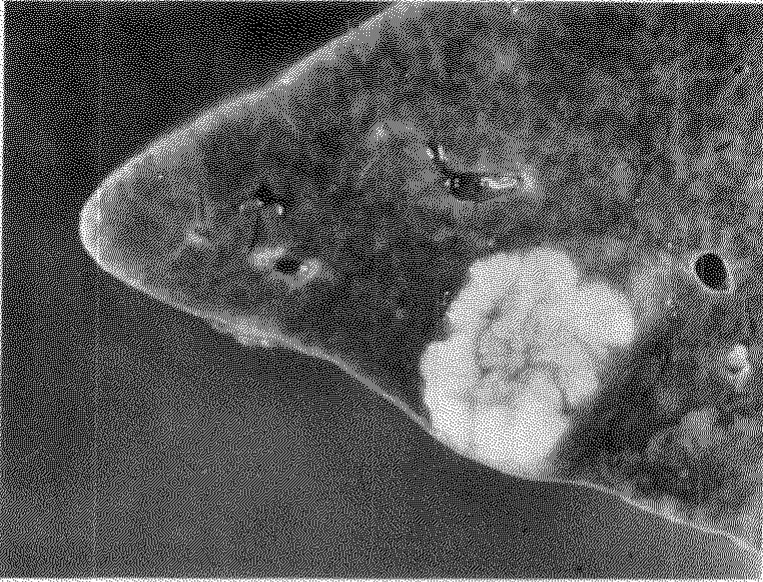


Fig. 1. Aspecto macroscópico característico de la HNF: la lesión es subcapsular, pequeña, está bien circunscrita y lobulada.

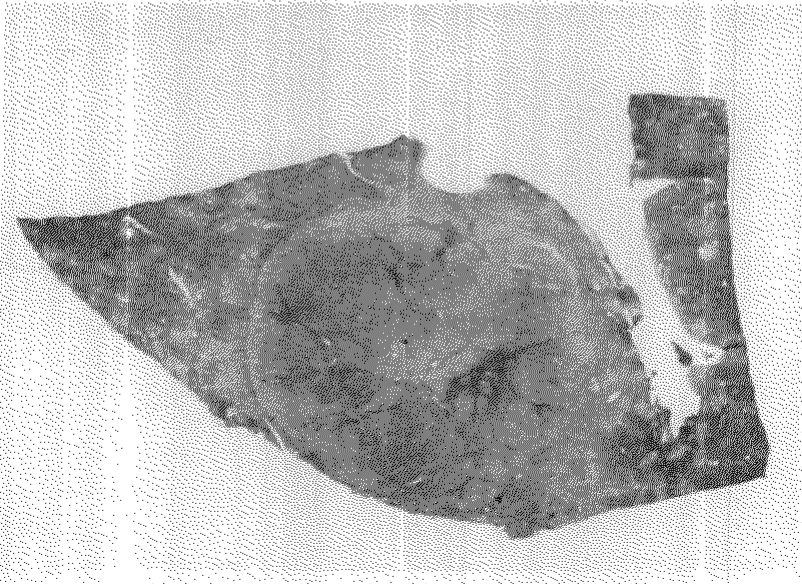


Fig. 2. Hiperplasia nodular focal: Lesión bien limitada con una cicatriz central de la que parten bandas de fibrosis que lobulan el tumor. H. E. IX.

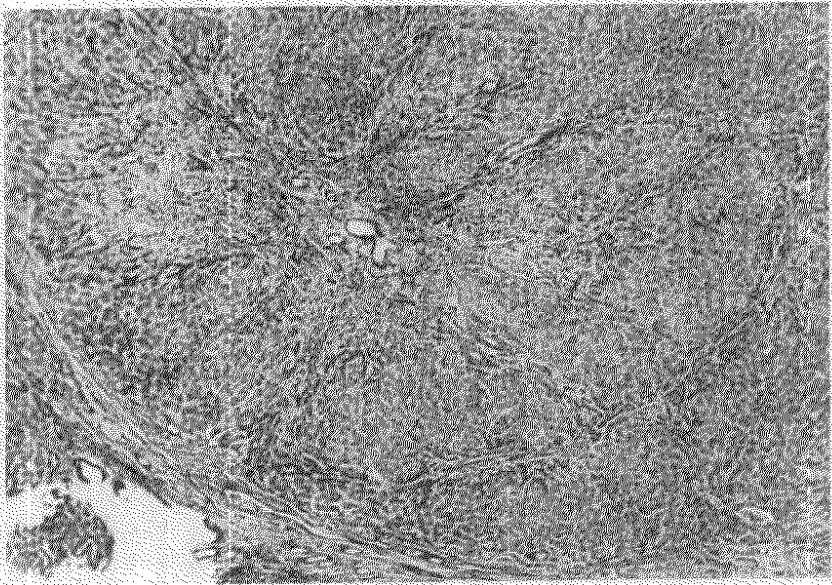


Fig. 3. Hiperplasia nodular focal: nódulos de parénquima hepático rodeados incompletamente por tejido fibroso con vasos sanguíneos y conductos biliares . H. E. 25X.

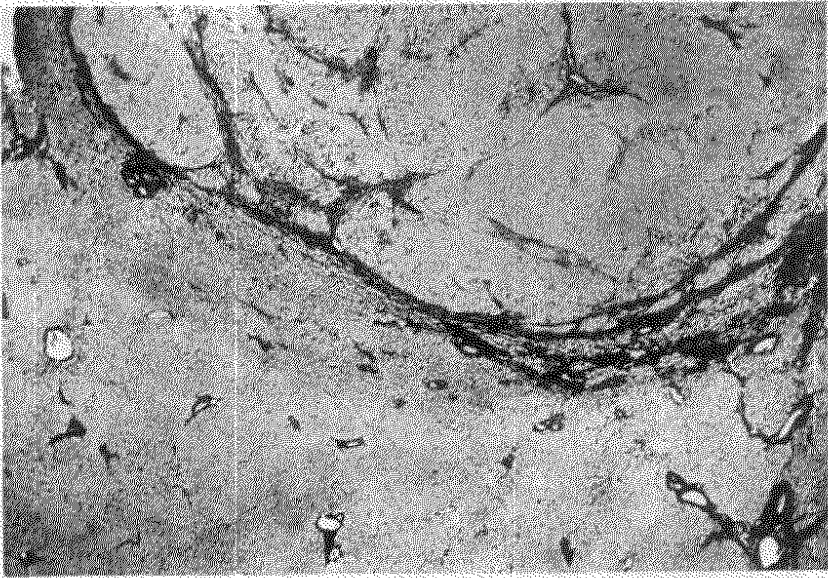


Fig. 4. Hiperplasia nodular focal circunscrita por una cápsula de fibras reticulares condensadas. Retículo de Jones, 10 X.

2,300 g; la superficie de corte mostró persistencia del aspecto lobulado, el color varió de café amarillento a café rojizo, la consistencia fue similar a la del hígado normal y en toda su extensión mostró pequeños espacios quísticos llenos de sangre (Fig. 7). En el examen histológico se observó constituido por cordones de células hepáticas uniformes, de citoplasma claro sin vacuolas de grasa, pigmento biliar, mitosis ni atipias; las placas de células hepáticas mostraron una distribución irregular y entre éstas se encontraron numerosos quistes pequeños de tamaño variable, desprovistos de endotelio y ocupados por eritrocitos; no se identificaron espacios porta (Fig. 8, 9). Se establecieron los diagnósticos de adenoma hepatocelular y peliosis. La evolución postoperatoria fue satisfactoria; la paciente se encuentra asintomática 5 años después de la operación.

Caso 22. Mujer de 33 años; menarca a los 15 años, ritmo de 30 x 3; gesta VI, para VII, embarazo gemelar; antecedentes de ingestión de anticonceptivos negativos. Inició su padecimiento en diciembre de 1976 con evacuaciones diarreicas sin moco ni sangre, asociadas a vómitos de contenido gástrico; dolor tipo cólico en fosa iliaca derecha y pérdida ponderal de 5 kilogramos. En la exploración física se encontró únicamente hepatomegalia a expensas del lóbulo izquierdo. Las pruebas de funcionamiento hepático fueron normales. En el centelleograma se observó un defecto de captación en el lóbulo izquierdo del hígado. La peritoneoscopia corroboró el crecimiento del lóbulo izquierdo; la superficie externa del hígado era lisa y rojo oscura. La angiografía no reveló vascularización anormal. Recibió metronidazol y emetina sin modificación del defecto de captación. El ultrasonido mostró una masa sólida de 15 x 8 cm, de límites precisos, en el lóbulo izquierdo (Fig. 10). Se practicó lobectomía izquierda un mes después del inicio de su enfermedad; la pieza quirúrgica mostró un tumor de 18 x 17 x 5 cm y 1,500 g de peso, bien limitado, sin cápsula, café amarillento, multilobulado y con zonas pequeñas e irregulares de hemorragia. El estudio microscópico reveló alteraciones similares a las descritas en el caso 21. Los diagnósticos anatomopatológicos fueron adenoma hepatocelular y peliosis. La enferma está asintomática 4 años después de la intervención quirúrgica.

DISCUSION

La HNF y el AH han sido descritos en la literatura bajo diversas denominaciones: cirrosis focal, colangiohepatoma hamartomatoso, hepatoma benigno, hamartoma, adenoma mixto y nódulo hepático solitario. En 1958 Edmondson¹⁴ enunció los criterios morfológicos que permiten distinguir estas dos lesiones; la diferencia fundamental es el hallazgo de bandas fibrosas con vasos sanguíneos y conductos biliares en la HNF y su ausencia en el adenoma. La mayoría de los autores^{4, 15, 16, 17} ha aceptado dichos criterios, sin embargo, recientemente Klatskin⁵ ha puesto en duda que se trate de dos lesiones diferentes y sugiere que el AH y la HNF secundarios a esteroides anticonceptivos corresponden probablemente a la misma enfermedad. Los argumentos que pueden señalarse en favor de que se trate de variantes de una misma lesión son el predominio de ambos tumores en mujeres jóvenes, la presencia de cambios arteriográficos similares en las dos lesiones^{5, 18} y la dificultad que existe en ocasiones pa-

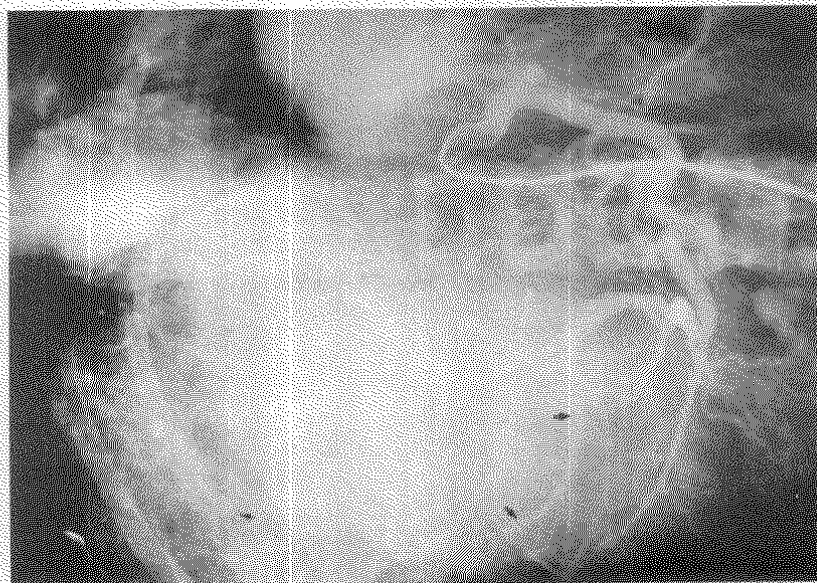


Fig. 5. Adenoma hepático. Caso 21. Arteriografía del tronco celiaco en la fase arterial; hay aumento de calibre de la arteria hepática y sus ramas intrahepáticas derechas que están desplazadas (flechas) por una masa hipervascularizada.

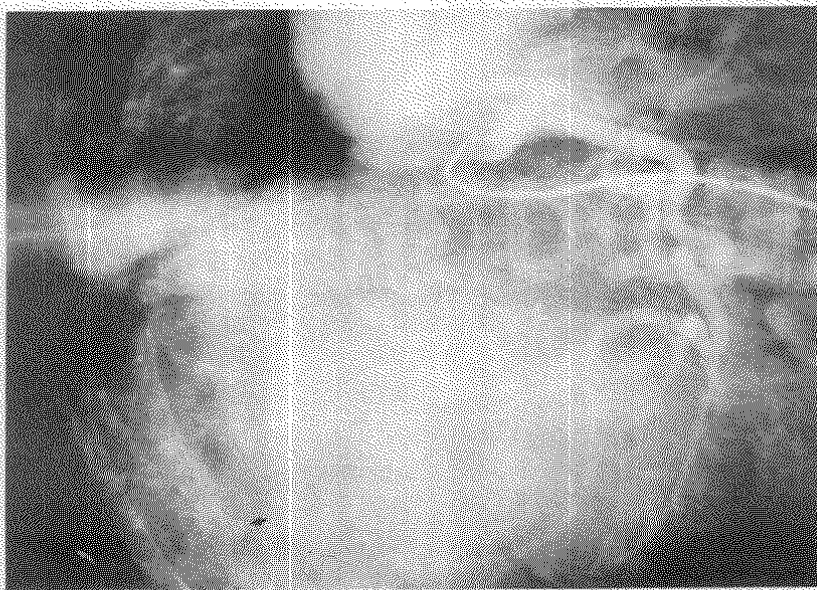


Fig. 6. Adenoma hepático. Caso 21. Fase tisular de la arteriografía; se aprecian pequeños acúmulos de material de contraste, que corresponden a la peliosis (flecha).



Fig. 7. Caso 21. Tumor lobulado con numerosos quistes pequeños que contienen sangre.

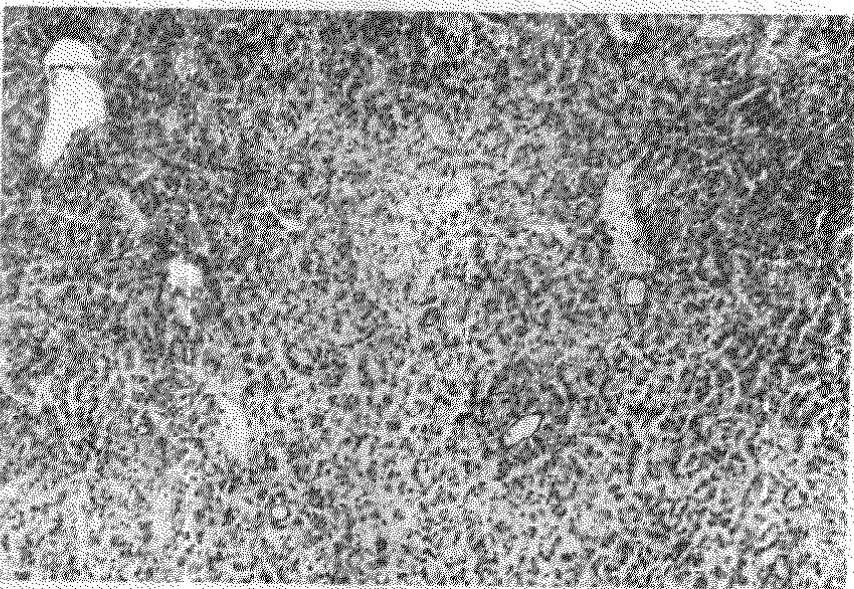


Fig. 8. Panorámica del AH que demuestra la ausencia de espacios porta y fibrosis. La neoplasia está formada por hepatocitos y vasos sanguíneos. H. E. 40X.

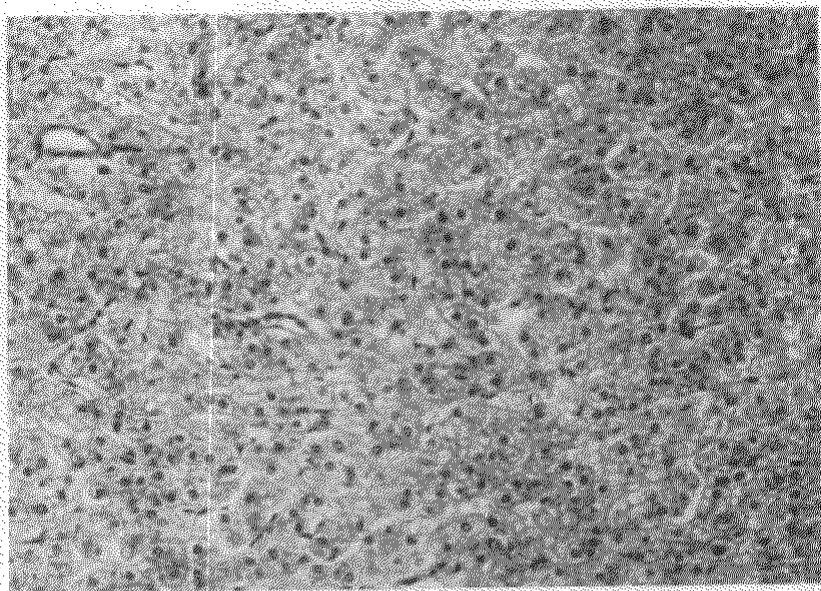


Fig. 9. Adenoma constituido por hepatocitos dispuestos de manera irregular, su citoplasma presenta algunas vacuolas y hay escasos vasos sanguíneos. H. E. 100X.

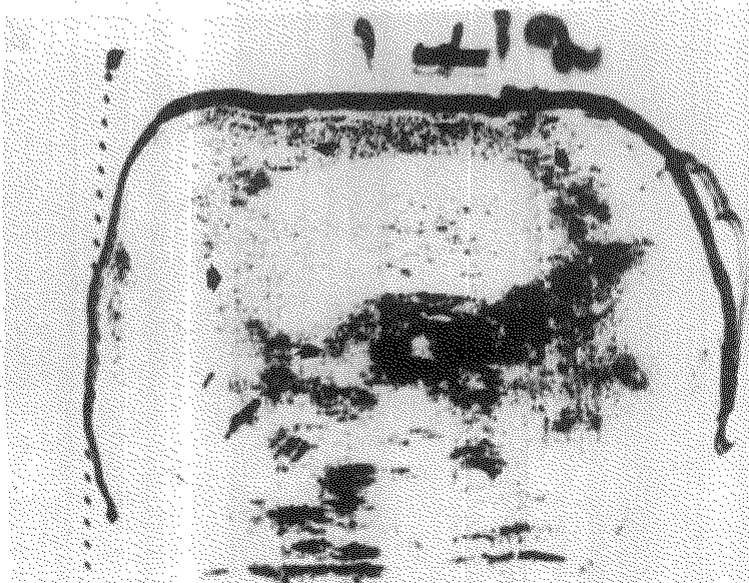


Fig. 10. Caso 22. Adenoma del lóbulo izquierdo. Nótese la disminución de la ecogenicidad en el área afectada (flechas) con delimitación precisa de la lesión.

ra diferenciarlas histológicamente. En contraste con los argumentos anteriores, además de los caracteres histológicos ya referidos, se pueden mencionar otras diferencias: la HNF por lo general se presenta en mujeres que tienen una edad promedio superior a la de las enfermas con AH; el antecedente del empleo de los anticonceptivos es más común en pacientes con AH (36.4%) que con HNF (10.6%)⁵; la HNF con frecuencia es una lesión asintomática, mientras que la mayoría de las enfermas con AH presentan síntomas por crecimiento de la lesión o por ruptura de los vasos sanguíneos^{4, 5}; por último, el adenoma alcanza mayores dimensiones que la HNF, en la revisión de Klatskin el 31.7% de los casos con adenoma mostraban una masa palpable y solamente en el 9.9% de las enfermas con HNF se palpó el tumor. En conclusión, ninguno de los datos enunciados permite definir si se trata de dos lesiones diferentes o de una misma lesión y su separación se justifica porque en el adenoma son más comunes el antecedente de ingestión de anticonceptivos y la ruptura espontánea.

Al comparar los caracteres anatomopatológicos de los tumores de pacientes que han ingerido anticonceptivos con los de enfermas sin este antecedente, se ha apreciado que los primeros muestran un mayor tamaño^{5, 19}; por otra parte, los tumores asociados a anticonceptivos presentan hemorragia y ruptura con mayor frecuencia. El tratamiento hormonal no parece tener relación con el número de lesiones; en dos estudios las lesiones múltiples fueron más comunes en las mujeres que no habían usado anticonceptivos orales, pero esta diferencia no fue significativa^{5, 19}. Algunas alteraciones de los vasos arteriales y venosos de pequeño calibre, como trombos, proliferación de la íntima, hipertrofia de la media y flebitis, son más frecuentes en las lesiones asociadas al uso de anticonceptivos^{2, 4}; dichas alteraciones no se observaron en este estudio.

A partir de 1973²⁰ se ha descrito la presencia de peliosis en tumores hepáticos benignos. En la revisión de 479 casos efectuada por Klatskin la peliosis se observó solamente en tumores asociados a anticonceptivos, con una frecuencia semejante en los adenomas y la HNF, de 3% y 4% respectivamente; estas cifras contrastan con las informadas por Nime *et al*¹⁹, quienes en un estudio de 85 casos observaron peliosis en el 48.6% de los adenomas asociados a anticonceptivos, el 21.2% de las HNF asociadas también a anticonceptivos y el 6.7% de las HNF que no tuvieron relación con "la píldora". A pesar de esta notable diferencia se puede concluir que la peliosis raramente ocurre en los tumores hepáticos benignos que se presentan en pacientes sin antecedentes de ingestión de anticonceptivos. La coexistencia de peliosis y adenomas hepatocelulares se ha descrito también en sujetos tratados con esteroides anabólicos^{10, 11}; en estos casos, sin embargo, la peliosis no se presentó en el tumor, sino en el tejido no neoplásico. Si se toma en cuenta que en los casos 21 y 22 de este estudio las pacientes negaron el uso de anticonceptivos resulta obvio que los tumores presentaron dos características poco comunes: un gran tamaño y peliosis.

Se han informado varios casos de tumores malignos del hígado derivados de células hepáticas, de conductos biliares o mixtos, probablemente secundarios al tratamiento con este-

2, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27
roides anticonceptivos. Además, en 3 casos de tumores benignos se ha demostrado la presencia de focos de carcinoma hepatocelular sin invasión del parénquima hepático o metástasis^{5, 27}, dicho hallazgo sugiere la posibilidad de malignización del adenoma. Ninguno de los casos de este trabajo mostró cambios atípicos, mitosis o invasión del tejido hepático vecino.

Los casos de esta revisión no presentaron cirrosis, transformación nodular parcial o hiperplasia nodular difusa del hígado; en opinión de Fechner⁴ la ausencia de estos padecimientos es un criterio indispensable en el diagnóstico del AH y la HNF.

El caso 9, de HNF con esteatosis difusa y cuerpos hialinos de Mallory, ocurrió en un hombre con antecedentes de alcoholismo; estos cambios degenerativos no se presentaron en el tejido hepático no tumoral. Recientemente se ha descrito un caso similar a este, que mostró leucocitos polimorfonucleares alrededor de los cuerpos hialinos²⁸.

En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud se señaló que el riesgo de desarrollar adenomas hepatocelulares aumenta en forma importante cuando se usan anticonceptivos orales que contienen dosis altas de esteroides durante un periodo mayor de 3 años; se estima que el riesgo es de 3 casos por año por 100,000 mujeres de menos de 30 años de edad, independientemente del lapso en el que hayan tomado los anticonceptivos; las probabilidades de presentar un adenoma aumentan después de los 30 años de edad²⁹. En los Estados Unidos de Norteamérica la frecuencia calculada por Jick y Herman³⁰ es de un caso por año por 80,000 usuarias y un grupo de estudio formado por varias instituciones³¹ menciona una cifra semejante a la indicada por la Organización Mundial de la Salud.

De los 22 casos de la presente revisión sólo uno (caso 18) se atribuyó a anticonceptivos orales; la enferma mostraba varios tumores, el que se recibió para estudio anatomopatológico medía 1 cm y en los restantes se desconocen las dimensiones. Se excluyeron de este trabajo dos casos de consulta de HNF asociados a anticonceptivos, uno de los cuales provenía del Hospital lo. de Octubre, ISSSTE y el otro de la Clínica Hospital 25, IMSS; ambas lesiones eran pequeñas, de aproximadamente 2 cm de diámetro y se descubrieron durante una colecistectomía. En una encuesta informal, efectuada en 1978 en 8 hospitales del Distrito Federal, únicamente tuvimos conocimiento de otros dos casos de tumores benignos por esteroides anticonceptivos observados en el Hospital General del Centro Médico La Raza, IMSS, que se diagnosticaron como adenomas, uno de los cuales fue publicado previamente³². La baja frecuencia de estas lesiones en nuestro medio probablemente se debe al empleo poco común de los anticonceptivos orales.

REFERENCIAS

1. Baum, J.K., Holtz, F., Bookstein, J.J., Klein, E.W.: Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet*, 2: 926, 1973.
2. Mays, E.T., Christopherson, W.M., Mahr, M.M., Williams, H.C.: Hepatic changes in young women ingesting contraceptive steroids. Hepatic hemorrhage and primary hepatic tumors. *JAMA* 235: 730, 1976.

3. Edmondson, H.A., Henderson, B., Benton, B.: Liver cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N. Engl. J. Med.* 294:470, 1976.
4. Fechner, R.E.: Hepatic tumors and oral contraceptives. En: *Pathology Annual*. Vol. 12, p. 293, 1977. Appleton-Century-Crofts, New York.
5. Klatskin, G.: Hepatic tumors: Possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 73: 386, 1977.
6. Ross, D., Pina, J., Mirza, M., Galván, A., Ponce, L.: Regression of focal nodular hyperplasia after discontinuation of oral contraceptives. *Ann. Intern. Med.* 85: 203, 1976.
7. Edmondson, H., Telfer, B., Henderson, B., Benton, B.: Regression of liver cell adenoma associated with oral contraceptives. *Ann. Intern. Med.* 86: 180, 1977.
8. Ramseur, W.L., Cooper, R.: Asymptomatic liver cell adenomas. Another case of resolution after discontinuation of oral contraceptive use. *JAMA* 239: 1647, 1978.
9. Mulvihill, J.J., Ridolfi, R.L., Schultz, F.R., Borzy, M.S., Haughton, B.T.: Hepatic adenoma in Fanconi anemia treated with oxymetholone. *J. Pediatrics* 87: 122, 1975.
10. Hernández-Nieto, L., Bruguera, M., Bombi, J.A., Camacho, L., Rozman, C.: Benign liver cell adenoma associated with long-term administration of an androgenic-anabolic steroid (methandienone). *Cancer* 40: 1761, 1977.
11. Boyd, P.R., Mark, G.J.: Multiple hepatic adenomas and a hepatocellular carcinoma in a man on oral methyl testosterone for eleven years. *Cancer* 40: 1765, 1977.
12. Coombes, G.B., Reiser, J., Paradinas, F.J., Burn, I.: An androgen-associated hepatic adenoma in a trans-sexual. *Br. J. Surg.* 65: 869, 1978.
13. Webster, M.W., Van Thiel, D.H., Bron, K.M., Barnes, E.L.: Hepatic adenoma associated with portasystemic shunting in a young woman. *Digestion* 19: 328, 1979.
14. Edmondson, H.: Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. *Atlas of Tumor Pathology, Section VII, Fascicle 25*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1958.
15. Phillips, M.J., Langer, B., Stone, R., Fisher, M.M., Ritchie, S.: Benign liver cell tumors. Classification and ultrastructural pathology. *Cancer* 32: 463, 1973.
16. Sorensen, T.I.A., Almersjo, O.: Focal nodular hyperplasia of the liver. *Scand. J. Gastroenterol.* 11: 97, 1976.
17. Ishak, K.G., Rabin, L.: Benign tumors of the liver. *Med. Clin. North. Am.* 59: 995, 1975.
18. Goldstein, H.M., Neiman, H.L., Mena, E., Bookstein, J.J., Appelman, H.D.: Angiographic findings in benign liver cell tumors. *Radiology* 110:339, 1974.
19. Nime, F., Pickren, J.W., Vana, J., Aronoff, B.L., Baker, H.W., Murphy, G.P.: The histology of liver tumors in oral contraceptive users observed during a national survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *Cancer* 44: 1481, 1979.
20. Contostavlos, D.L.: Benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 2:1200, 1973.
21. Meyer, P., Li Volsi, V.A., Cornog, J.L.: Hepatoblastoma associated with an oral contraceptive. *Lancet* 2: 1387, 1974.

22. Tigano, F., Ferlazzo, B., Barrile, A.: Oral contraceptives and malignant hepatoma. *Lancet* 2: 196, 1976.
23. O'Sullivan, J.P., Rosswick, R.P.: Oral contraceptives and malignant hepatoma. *Lancet* 1: 479, 1976.
24. Trias, R., Rius, X., Autonell, J., Algaña, F.: Hepatocarcinoma and oral contraceptives. *Lancet* 1: 821, 1978.
25. Ellis, E.F., Gordon, P.R., Gootlieb, L.S.: Oral contraceptives and cholangiocarcinoma. *Lancet* 1: 207, 1978.
26. Menzies Gow, N.: Hepatocellular carcinoma associated with oral contraceptives. *Br. J. Surg.* 65: 316, 1978.
27. Davis, M., Portmann, B., Searle, M., Wright, R., Williams, R.: Histological evidence of carcinoma in a hepatic tumour associated with oral contraceptives. *Br. Med. J.* 4:496, 1975.
28. Wetzell, W.J., Alexander, R.W.: Focal nodular hyperplasia of the liver with alcoholic hyalin bodies and cytologic atypia. *Cancer* 44: 1322, 1979.
29. Gray, R.H.: Oral contraceptives and liver tumours. *Med. J. Aust.* 2: 531, 1978.
30. Jick, H., Herman, R.: Oral contraceptive induced benign liver tumors. The magnitude of the problem. *JAMA* 240: 828, 1978.
31. Rooks, J.B., Ory, H.W., Ishak, K.G., Strauss, L.T., Greenspan, J.R., Hill, A.P., Tyler, C.W.: Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 242: 644, 1979.
32. Espinosa, A., Madrazo, L., González, J.: Adenoma hepático roto y anticonceptivos por vía bucal. *Prensa Med. Mex.* 43: 35, 1978.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Sra. Juana Alejandro González la transcripción del manuscrito.