

Dr. Ernesto Javier Dena Espinoza,¹
 Dra. Patricia Rodríguez Nava,¹
 Dra. Mercedes Hernández González,²
 T.R. Cutberto Cervantes González,¹
 T.R. Julio Jiménez García,¹
 M.V.Z. Renato Olvera Nevares,³
 MVZ. Javier Rojero Vallejo,³
 MVZ. Cuauhtémoc Campos García Rojas,³
 Dr. Oscar Ramos Santos,⁴
 Dra. Margarita Fuentes García,⁵
 Dr. Hugo Arriaga Caraza⁶

Inyección de etanol y Lipidol a través de abordaje percutáneo transtorácico en hígado de ratas, guiado por Tomografía Computarizada Helicoidal

RESUMEN

Objetivo: Ensayar una nueva vía de acceso en el hígado de 25 ratas por abordaje percutáneo transtorácico, inyectar con aguja fina, etanol y Lipidol, utilizando como guía la tomografía computada helicoidal (TCH) y demostrar su utilidad en pacientes con lesiones subdiafrágicas de hígado o donde el acceso percutáneo transcatéter es difícil para llevar a cabo procedimientos embolígenos.

Material y método: Todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo con el Comité de ética del Hospital General de México, de la Secretaría de Salud y de experimentación en animales de la Ley de Protec-

ción Animal y Normas internacionales de cuidados a los animales. Protocolo de Investigación experimental, en donde se realizó: TCH como guía para la introducción de aguja mediante abordaje percutáneo vía transtorácica a través de la base del pulmón derecho hasta llegar a la región subfrénica del hígado, se inyecta etanol y Lipidol, se realizó un control inmediato, un nuevo rastreo a las 24 horas y una semana después, para verificar nuevamente la integridad de la base pulmonar y revisión por patología, de los órganos.

Resultados: No se observaron complicaciones ni muertes durante el procedimiento. El depósito de Lipidol permite la visualización inmediata del sitio en

que fue inyectado favoreciendo el seguimiento al día y a la semana después del procedimiento.

Conclusiones: Esta técnica de punción transtorácica, es un método novedoso, se considera confiable y es una alternativa en pacientes humanos con lesiones subdiafrágicas de hígado o en donde el acceso percutáneo transcatéter haga difícil llevar a cabo procedimientos embolígenos.

Palabras clave: Abordaje percutáneo transtorácico, etanol, Lipidol.

continúa en la pág. 306

¹De los Servicios de Radiología e Imagen, ²Del Servicio de Patología, ³Del Servicio de Cirugía Experimental del Hospital General de México, S.S.A., ⁴De la Clínica del Magisterio de Monclava, Coahuila, ⁵Del IMSS UMAE Especialidades Centro Médico "La Raza" y del ⁶Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera" IMSS. Dr. Balmis 148. Col. Doctores, 06700, México, D.F.

Copias (copies): Dr. Ernesto Javier Dena Espinoza E-mail: ernesto.dena@scherin.gom.mx

Introducción

El cáncer primario de hígado es el quinto más común en el mundo y es la tercera causa de mortalidad. Alrededor de 560,000 personas desarrollan cáncer de hígado cada año y un número similar (550,000) muere por esta causa.

Dentro de los factores de riesgo se pueden mencionar; la hepatitis por virus B, C, HIV, obesidad, factores

virales, Alcohol, aflatoxin (micotoxina elaborada por el aspergillus) cirrosis criptogénica, diabetes mellitus, tabaco y anticonceptivos orales.¹

Su pronóstico generalmente es pobre, particularmente cuando el tumor es irresecable y cuando el trasplante de hígado está contraindicado. En forma alterna se ha utilizado la quimioembolización transarterial combinada con drogas citostáticas para reducir de volumen el tejido tumoral vivo.²

Estudios recientes han demostrado una excelente supervivencia a largo plazo en pacientes portadores de tumores primarios malignos del hígado, tratados mediante inyección de Etanol por vía percutánea.^{3,4} La inyección percutánea de etanol, es comúnmente utiliza-

ABSTRACT

Objective: Assay a new access via in the liver of 25 rats through transthoracic percutaneous approach, inject ethanol and Lipidol with a fine needle, using as guide the helicoidal computerized (HTAC) tomography and to its usefulness in patients with subdiaphragmatic liver trauma or where the transcatheter percutaneous access is difficult for carrying out procedures emboligenous.

Materials and method: All the procedures were carried out in accordance with Committee of Ethics of the General Hospital of

Mexico, of the Secretary of Health and of research and experimentation in animals according to the Law of Animal Protection and International Standards of animals care and protection. A Protocol of Experimental Research was carried out, where: HTAC as a guide for the introduction of a needle through transthoracic percutaneous approach, through the right lung bottom portion until reaching the subphrenic region of the liver. Ethanol and Lipidol are injected; an immediate control was carried out, a new tracking after 24 hours later and one week later, to verify the integrity of the lung base and revision again through pathology of the organs.

Results: Complications neither deceases were observed during the procedure. The deposit of Lipidol allows the immediate visualization of the place in which it was injected favoring follow-up to the day and the week after the procedure.

Conclusions: This transthoracic puncture technique is a novel method, it is considered reliable and it is an alternative in human patients with subdiaphragmatic liver trauma or where the percutaneous transcatheter access makes difficult to carry out emboligenous procedures.

Key words: Transthoracic percutaneous approach, ethanol, Lipidol.

da bajo guía por ultrasonido, en el carcinoma hepático.^{5,6}

Algunos tumores pueden ser detectados sólo por tomografía computarizada y otros sólo por ultrasonido.⁷ Sin embargo, aún no existen estudios concernientes al efecto que causa la inserción de agujas que atraviesan el pulmón (abordaje transtorácico), para la inyección percutánea de etanol en el hígado y por otro lado la inyección de etanol es preferida en pacientes portadores de carcinoma hepático que son malos candidatos para cirugía debido a cirrosis coexistente, desórdenes de la coagulación y un incremento mayor de complicaciones por sangrado y hemorragia pulmonar que pueden poner en peligro la vida.⁸

Material y método

Protocolo

Todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo con el Comité de ética del Hospital General de México, Comité específico de Bioética, Investigación y Experimentación de animales del Consejo de Salubridad General de la Secretaría de Salud. En todos los casos se cumplió con lo requisitos de experimentación en animales de la Ley de Protección Animal (México D.F. 1985) y siguiéndose las Normas internacionales de cuidados a los animales.

Protocolo de investigación experimental, terapéutico, longitudinal, prospectivo y descriptivo.

Modelo animal

Se utilizaron 25 ratas microbiológicamente convencionales, cepa Wistar para ensayar una nueva vía de acceso en el hígado por abordaje percutáneo transtorácico. Los criterios de inclusión fueron ratas sanas con peso promedio de 300 gm, situadas en jaulas colectivas de acrílico (cinco ratas por jaula) hembras o machos, con microambiente controlado a 18° C y seis cambios de aire por hora. Alimentación balanceada Prolab 2500 Rodent Diet 59 14, PMI Nutrition International, llc (Proteínas crudas, grasa, fibra y cenizas), a razón de 15 gramos de dieta por día y que cada roedor tuviese los estudios de seguimiento hasta una semana después del procedimiento (controles por TCH). Los criterios de exclusión fueron ratas con estudios incompletos, que durante el control por TCH, por problemas técnicos, no presentaran Lipidol en el hígado. Los criterios de eliminación: muerte durante el procedimiento. Se abrió un expediente para cada roedor en estudio.

El procedimiento llevado a cabo fue el siguiente:

- Los animales fueron manejados bajo las normas del Servicio de Cirugía Experimental.
- Los roedores se trasladaron al Servicio de Radiología e Imagen, en donde se efectuó posterior a la aplicación del anestésico; TCH de tórax y abdomen, estando la zona de acceso previamente rasurada, el animal se colocó sobre una base de corcho, se

inmovilizó pegando sus miembros con cinta adhesiva y después la base de corcho con el roedor, se colocó sobre la camilla, realizándose:

1. Un rastreo con TCH.
2. Se escogió el sitio de abordaje observando la secuencia de cortes (base del pulmón derecho y región subfrénica del hígado).
3. Una vez seleccionado el sitio de punción y para marcarlo, se coloca una aguja en la piel y se pega con cinta adhesiva en el sitio seleccionado para llevar a cabo la punción (*Figura 1*).
4. Se realiza un nuevo corte en el sitio marcado previamente por la aguja pegada en la piel para corroborar en la imagen obtenida el sitio del acceso.
5. Se desplaza la camilla fuera del gantry, (en donde está colocada la base de corcho con el animal), se retira la aguja pegada a la piel con la cinta adhesiva y en ese sitio con la aguja, se rasga la piel suavemente hasta dejar señalada una fina marca por pequeñas gotitas de sangre (rasguño).
6. Se realiza asepsia y antisepsia y esperando un tiempo de apnea del roedor, en el sitio marcado, se introduce la aguja mediante abordaje percutáneo en sentido cefalocaudal vía transtorácica a través de la base del pulmón derecho hasta llegar a la región subfrénica del hígado.
7. Se realiza rastreo inmediato para verificar posición de inserción de la aguja tanto en base del tórax como en el hígado (*Figuras 2A, B, C*), se coloca la jeringa de insulina a la aguja, se pasan el etanol y el Lipidol.
8. Nuevamente se realiza control inmediato con TCH, después de retirada la aguja (*Figuras 2D, E, F*).
9. El rastreo se repitió 24 horas después empleando la misma técnica helicoidal para verificar la integridad de la base pulmonar cruzada por la aguja y el depósito de Lipidol en el hígado (*Figura 3*) (durante el desarrollo del protocolo de investigación, los animales permanecen en su jaula bajo las mismas condiciones de temperatura, alimentación, etc., de acuerdo con las normas establecidas por el Servicio de Cirugía Experimental).
10. Un último control con TCH, se realizó una semana después del procedimiento con el propósito de verificar nuevamente la integridad de la base pulmonar cruzada por la aguja y el depósito de Lipidol en el hígado (*Figura 4*).
11. Se dio una sobredosis de anestésico sacrificándose el animal y se extirpan los órganos blanco (pulmón e hígado) en el Servicio de Medicina Experimental y los órganos se enviaron al servicio de Anatomía Patológica para su estudio y reporte final.

Protocolo del agente de embolización y contraste

Se inyectó etanol absoluto® (Alcohol etílico; E. Merk

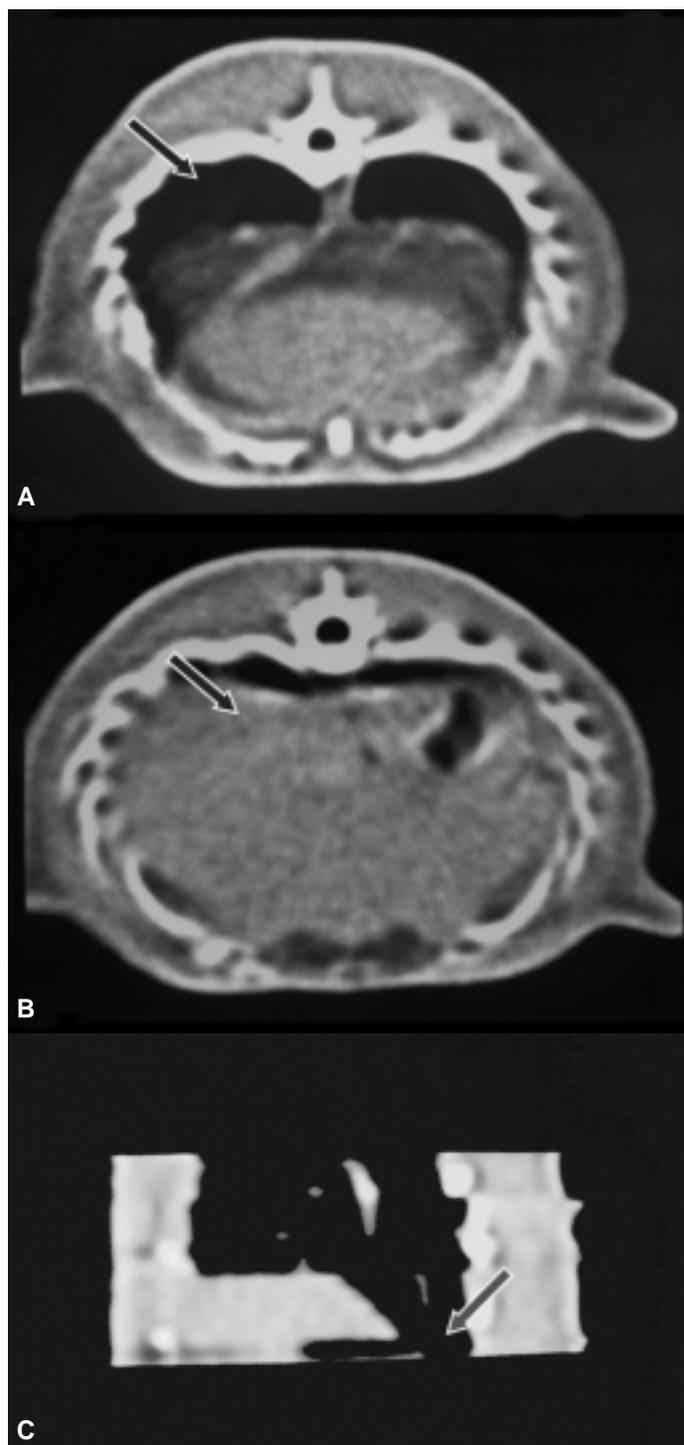


Figura 1. Estudios de TCH Pre-punción. **(A)** Corte axial de tórax inferior que demuestra normalidad de la base pulmonar. **(B)** Corte axial de abdomen superior que demuestra hígado normal. **(C)** Reconstrucción multiplanar sagital que muestra base pulmonar normal.

Darmstadt R.F. de Alemania) [media décima 0.05 mL] marcado con Lipidol® Guerbet, Francia [media décima 0.05 mL].

Imagen por TCH. Se utilizó Tomógrafo Computarizado Helicoidal X-Press HS1 de Toshiba Medical Systems, (Kv 130, Mas 50, Fc 50, Fov 55, rot /seg 5.0

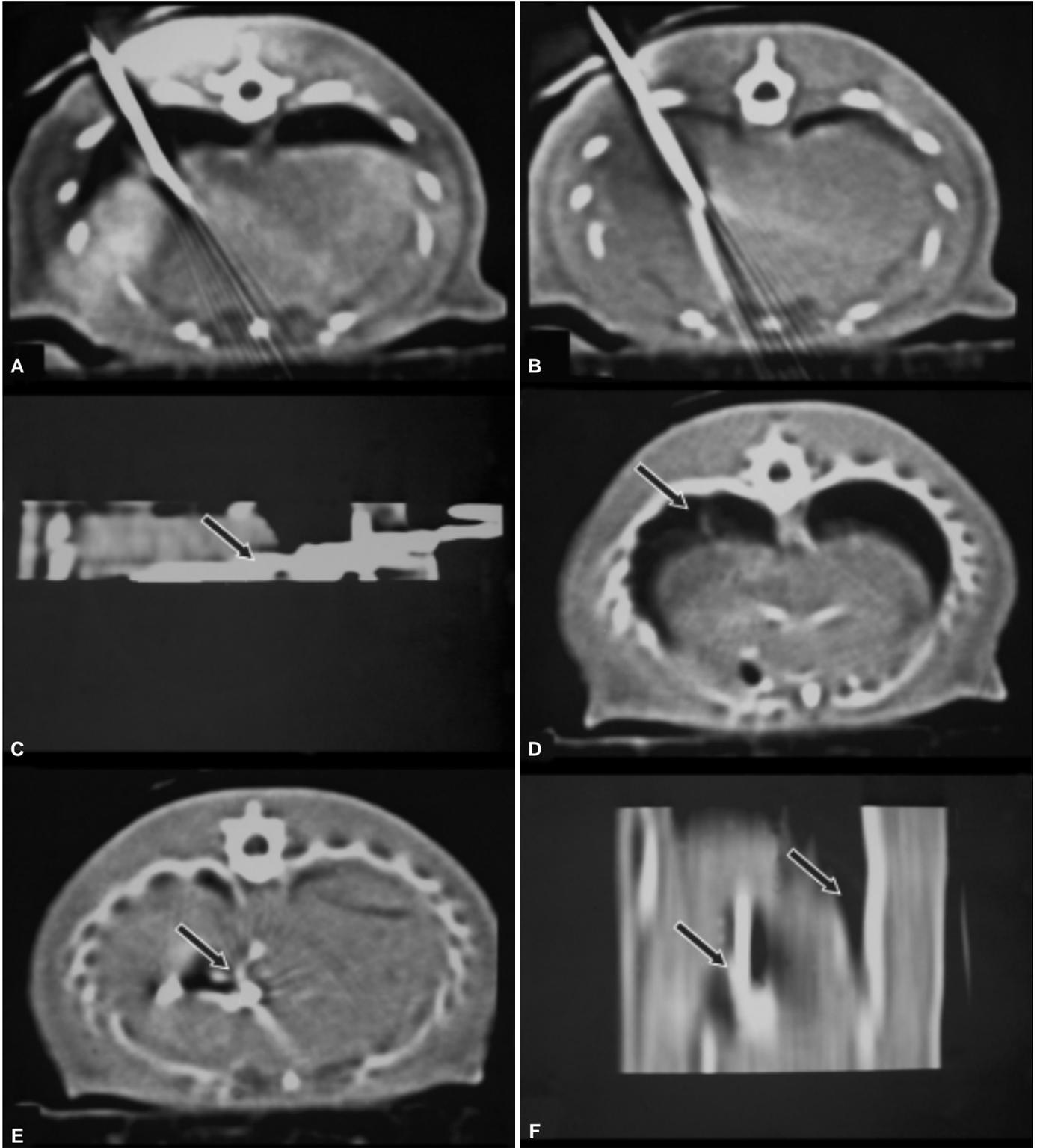


Figura 2. Control por TCH Inmediato a la punción toraco-abdominal. **(A)** Corte axial de tórax inferior que muestra presencia de aguja metálica cruzando la base pulmonar. **(B)** Corte axial de abdomen inferior que muestra la punta de la aguja metálica en hígado. **(C)** Reconstrucción multiplanar sagital que muestra la aguja metálica cruzando la base pulmonar y su entrada al hígado. **(D)** Corte axial de tórax inferior mostrando integridad de la base pulmonar, pospunción inmediata, una vez retirada la aguja metálica. **(E)** Corte axial de abdomen inferior mostrando el depósito de Lipidol (y etanol) en hígado. **(F)** Reconstrucción multiplanar sagital que muestra integridad de la base pulmonar y depósito de Lipidol (y etanol) en hígado.

mm, grosor de corte de 3 mm, interpol 1mm, tiempo de rastreo 30 seg.).

Protocolo de materiales y técnica de punción
En todos los estudios se utilizó TCH cómo guía para

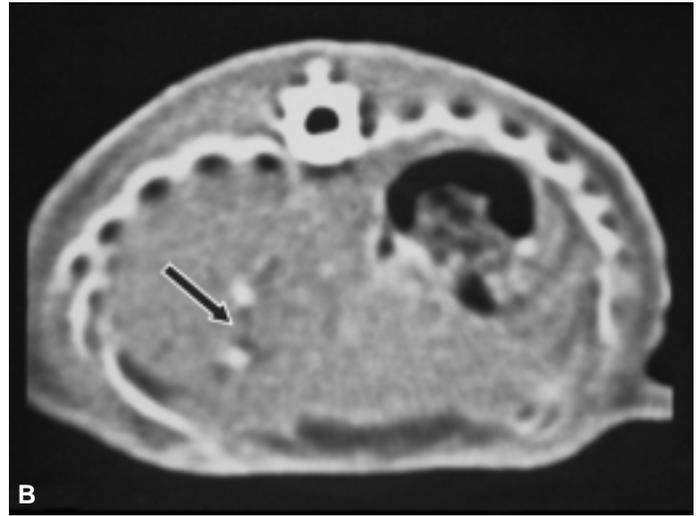
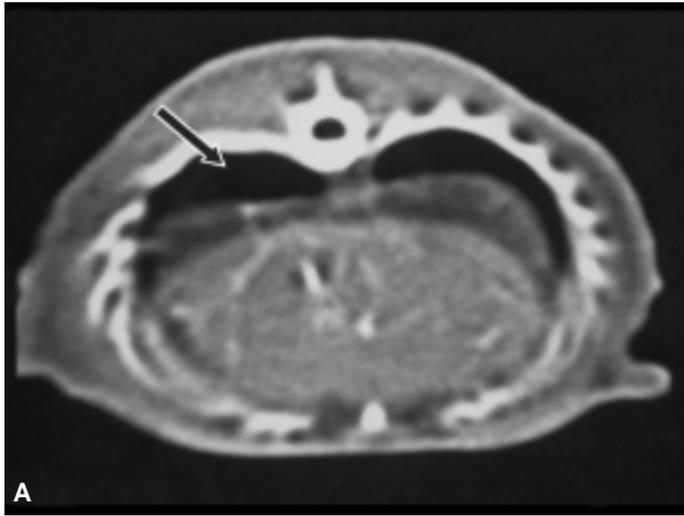


Figura 3. Control por TCH un día después de la punción. **(A)** Corte axial de tórax inferior que muestra integridad de la base pulmonar. **(B)** Corte axial de abdomen superior mostrando la presencia de Lipiodol (y etanol) en hígado.

la introducción de aguja mediante abordaje percutáneo vía transtorácica a través de la base del pulmón derecho hasta llegar a la región subfrénica del hígado, utilizando para la punción; agujas hipodérmicas de bisel largo 21 x 32 mm ultra-fine * YALE B-D (Becton-Dickinson and Co.) y No. 22 x 32 Plastipak B-D (Becton-Dickinson and Co.) y jeringa de insulina de un mL (Jeripak ® S.A. de C.V.

Protocolo de sedación: Se utilizaron como agentes de anestesia una mezcla de Imalgen 100 ® (Ketamina 10 mg/Kg, Romerieux de México SA de CV) y Rompun (hidrocloruro de xilacina, Bayer ®) en dosis promedio de 15.8 y 19.0 mg/Kg.

Resultados

No se observaron complicaciones ni muertes durante el procedimiento. El control inmediato postpunción con TCH, no demostró presencia de neumotórax ni hemotórax. El control postpunción al día siguiente y una semana después, tampoco mostraron presencia de neumotórax ni hemotórax. El depósito de Lipiodol permite la visualización inmediata del sitio en que fue inyectado, favoreciendo el seguimiento al día y a la semana después del procedimiento. Ningún animal sufrió daño o dolor importante durante el procedimiento de punción ni en la evolución posterior a los procedimientos intervencionistas, ya que recibieron medicamentos que cohibieron esa posibilidad.

Anatomía patológica

Las observaciones del hígado demostraron: *Macroscópicamente:* Superficie homogénea de color café amarillento en 22 casos. *Microscópicamente:* Un caso presentó cápsula engrosada e histiocitos con pigmento hemático. Depósito de material amor-

fo celular subcapsular, rodeado de fibrosis; en un caso.

Área focal con émbolo de material eosinófilo acelular con escaso infiltrado inflamatorio en un caso.

En el pulmón, los hallazgos fueron parénquima de color café grisáceo esponjoso en 25 casos y sin alteraciones, al corte.

Discusión

Aunque esta técnica de punción transtorácica, es un método novedoso los únicos antecedentes que tenemos, son la utilización de agentes de embolización esclerosantes, oleosos, más la adición de agentes anticancerosos que tradicionalmente se han utilizado por vía percutánea o transcatéter, en los tumores primarios o metástasis hepáticas.

Revisando la literatura debemos de considerar que, en relación a los agentes de embolización utilizados en diversas patologías y utilizando la doble técnica de embolización arterial transcateter y la inyección percutánea con Etanol, en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, se encontraron mejores resultados,⁹ los pacientes tratados tuvieron una sobrevida del 100% a los 10 meses y un 18% a los 40 meses en 18 casos tratados.¹⁰ Utilizando la técnica de embolización intraarterial, sola, la sobrevida se observó en el rango de 21.1 meses en 18 casos.¹¹

Con la utilización de la quimioterapia intra-arterial y la inyección percutánea de etanol, ofrece buenos resultados con 3.6 inyecciones y 31.1 mL de etanol, en lesiones de 1.5 a 3 cm, con adición de Lipiodol y mediante la demostración de la hipervascularidad de la masa por TC dinámica, e inyecciones previas con doxorubicin y epirubicin.^{12,13} La inyección de etanol guiada por US y la

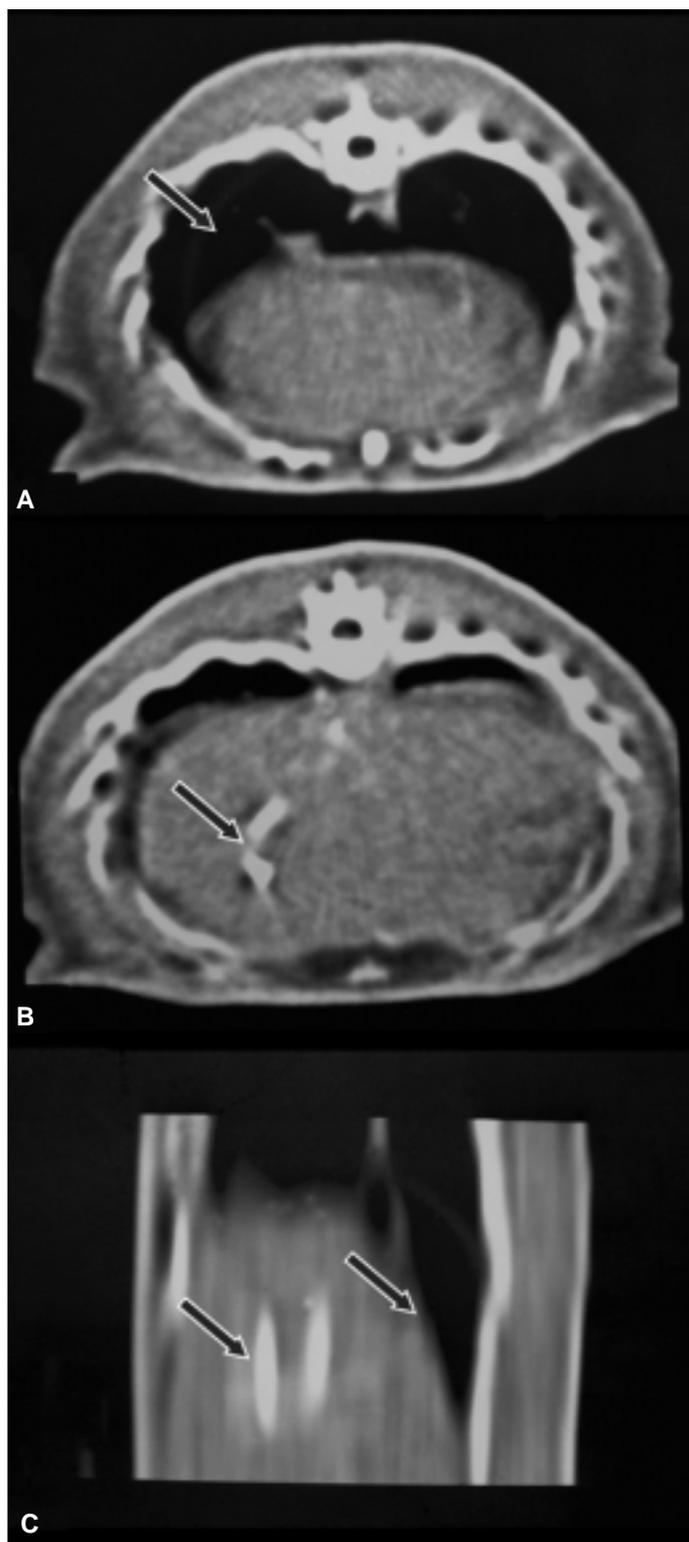


Figura 4. Control por TCH una semana después de la punción. **(A)** Corte axial de tórax inferior que muestra integridad de la base pulmonar. **(B)** Corte axial de abdomen superior mostrando el depósito de Lipidol (y etanol) en hígado. **(C)** Reconstrucción multiplanar sagital que muestra integridad de la base pulmonar y depósito de Lipidol (y etanol) en hígado.

resección operatoria, también ofrecen mejores resultados que otros procedimientos.¹⁴

En el carcinoma hepatocelular solitario, las lesiones de 2 cm de diámetro, requieren de 14 mL de etanol para su completa ablación, pero una lesión de 5 cm requiere más de 100 mL de etanol y sesiones múltiples de tratamiento mediante punción percutánea con agujas No. 20 y 22 las complicaciones que se pueden presentar son hemorragia intraperitoneal, infarto hepático, ascitis y derrame pleural derecho, la inyección inadvertida directa a un vaso puede provocar toxicidad sistémica.¹⁵⁻¹⁷ En una serie de 77 pacientes en quienes se utilizó etanol, la necrosis fue completa en 10 casos, 90% en 3 casos y 70% en el resto.¹⁸

Mediante la inyección percutánea de alcohol en el carcinoma hepatocelular pequeño, utilizando aguja espinal No. 22 y ultrasonido, el alcohol produce una acción tóxica con deshidratación celular, necrosis y trombosis vascular seguida de oclusión, considerándose este método una alternativa de la cirugía.^{19,20} La inyección percutánea de etanol puede ser utilizada con seguridad en las lesiones localizadas.²¹ demostrándose en la TC de control, hipodensidad y en RM hipointensidad en imagen ponderada de T2.²² Así mismo la TC se emplea como guía para la inyección de etanol, realizándose un control inmediato que demuestra el área de necrosis.²³

La terapia con inyección percutánea de solución salina caliente en el tratamiento del carcinoma hepatocelular, se ha utilizado como alternativa del empleo del etanol, siendo posible la inyección de más volumen en una sesión.²⁴ La dosis adecuada de Lipidol en la embolización transcáteter del carcinoma hepatocelular Primario, ha sido estudiada en relación a su efectividad, comparándola con el empleo de la esponja de Gelfoam, obteniendo buenos resultados.²⁵

Así mismo, el Lipidol en la quimioembolización transcáteter ha sido un eficiente tratamiento con prolongación de la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular.²⁶ Siendo el pronóstico bueno en el 93 y 100%, con supervivencia de un año, intermedio de 65% y 53% y pobre en un 27%.²⁷ Mientras otro estudio reportó un 69.9% en un año²⁸; y en otra serie fue de 89.2%²⁹; con reducción del tumor hasta en 50%.³⁰

En las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal tratado con quimioembolización y Lipidol intraarterial, el Lipidol se observó posteriormente en las ramas periféricas de la vena porta, lo que significa un signo evidente de riesgo de necrosis hepática.³¹ Así mismo el Lipidol ha sido utilizado para quimioembolización transcáteter en pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable, evaluando la supervivencia acumulada a los cinco años en los pacientes estudiados, siendo ésta de 12.9% en 215 casos.³²

Las complicaciones que se han observado son disfunción hepática y paso del Lipidol al sistema portal con dosis de 5 a 15 mL de este material de contraste.³³ Se ha referido el uso del Lipidol (3 mL) combinado con Gd-

DTPA y agentes anticancerosos como Mitomicin-C y Adriamicina en el carcinoma hepatocelular, con control por TC y RM, uno o dos días después y la localización del Lipidol representada en la RM a las dos semanas después de la embolización no difiere en la intensidad de señal, después de la embolización transarterial en todos los casos.³⁴

La utilización de Epinefrina (0.5-1 microgramos, diluidos en 10 mL de solución salina) inyectada en una rama de la A. Hepática fue seguida de la aplicación de Iopamidol 10 mL y 20 mL de Lipidol y Gelfoam en el Carcinoma Hepatocelular, con control por TC inmediata a la embolización y con intervalos de 1-3 meses y re-embolización 10 meses después la sobrevida fue de aproximadamente 14 meses.³⁵ Por otro lado en el tratamiento del Hepatoma, se ha utilizado Lipidol más Cisplatino y Gelfoam con Cisplatino, observando posteriormente en el sitio de embolización durante el control por TC, atrofia localizada, siendo también frecuente la asociación de oclusión de vena porta en la embolización repetida del tumor.³⁶

La inyección intra-arterial de Lipidol (0.3, 0.6 y 1.2 mL) y de Lipidol más adriamicina y adriamicina sola en tumores creados en el hígado de conejos con examen histológico posterior, así como rayos X de bajo voltaje y TC, demostró cambios importantes en el lóbulo en don-

de estaba el tumor, demostrando que estos cambios dependen de la dosis de Lipidol utilizada.³⁷ La quimioembolización mixta utilizando dexorubicin, Lipidol, avitene, gelfoam y angiostat, ha sido utilizada como tratamiento en el carcinoma hepatocelular con buenos resultados.³⁸

Conclusiones y aplicaciones prácticas

Esta técnica de punción transtorácica es un método novedoso, no se observaron complicaciones, aunque este procedimiento deberá ensayarse en pacientes humanos con lesiones subdiafragmáticas de hígado o en donde el acceso percutáneo transcatéter haga difícil llevar a cabo procedimientos embolígenos, debiéndose verificar su seguridad y comparar resultados de éxito en relación a las otras técnicas de abordaje, ya que el único antecedente que tenemos en la utilización de agentes de embolización esclerosantes y oleosos, es el que tradicionalmente se ha utilizado por vía percutánea en el hígado o transcatéter.

Esta técnica puede ser utilizada en lesiones que no sean observadas adecuadamente durante la exploración por ultrasonido.

Este nuevo método de abordaje transtorácico se considera confiable y es una alternativa al empleo de la guía tradicional con el abordaje percutáneo.

Referencias

- Mc Glynn KA, El-Serag HB. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. En: Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Permaneyer Publications 2004 p.1-23.
- Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, Mack M, Schuster A, Schmitt J, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Volumetric and morphologic CT criteria for assesment of prognosis and therapeutic success, results from a liver transplantation center. *Radiology* 2000; 21: 349-57.
- Shiina S, Tagawa K, Unuma T, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for the hepatocellular carcinoma; analysis of 77 patients. *AJR J Roengenol* 1990; 155: 1221-6.
- Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis; a study on 207 patients. *Cancer* 1992; 69: 925-9.
- Sugiura N, Takara K, Ohto M, et al. Percutaneous intratumoral injection of ethanol under ultrasound imaging for treatment of small hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol Jpn* 1983; 24: 920.
- Shinagawa T, Ukaji H, Lino Y, et al. Intratumoral injection of absolute ethanol under ultrasound imaging for treatment of small hepatocellular carcinoma: attempts in three cases. *Acta Hepatol Jpn* 1985; 26: 99-105.
- Joseph FB, Baumgarten DA, Bernardino ME. Hepatocellular carcinoma: CT Appearance after percutaneous ethanol ablation therapy. *Radiology* 1993; 186: 553-6.
- Tomoda K, Hori S, Nakamura H, Hashimoto T, Murakami T, Ishida T, et al. Transthoracic percutaneous ethanol injection into the liver. *Invest Radiol* 1994; 29: 839-41.
- Lencioni R, Vignali C, Caramella D, Cioni R, Mazzeo S, Bartolozzi C. Transcatheter arterial embolization followed by percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 70-5.
- Koda M, Okamoto K, Miyoshi Y, Kato S, Murawaki Y, Horie Y, et al. Combination therapy with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 41: 25-9.
- Tateshi H, Kinuta M, Furukawa J, Takata N, Muruyama H, Oi H, et al. Follow up study combination treatment (TAE and PEIT) for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1994; 33: S119-S123.
- Kato T, Saito Y, Niwa M, Ishiguro J, Ogoshi K. Combination therapy of transcatheter chemoembolization and percutaneous ethanol injection therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1994; 33: S115-118.
- Horiguchi Y, Sekoguchi B, Imai H, Suzuki T, Kubo H, Itoh H, et al. Treatment of choice for unresectable small liver cancer: percutaneous ethanol injection therapy or transarterial chemoembolization therapy. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1994; 33: S111-S114.
- Onodera H, Ukai K, Nakano N, Takeda T, Suzuki H, Okata T, et al. Outcomes of 116 patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1994; 33: S103-S108.
- Bolan GW, Lee MJ, Dawson SL, Mueller PR. Percutaneous injection of ethanol in a patient with a solitary hepatic carcinoma. *AJR* 1993; 161: 1071-7.
- Livraghi T, Lazzaroni S, Pellicano S, Ravasi S, Torzilli G, Vettori C. Percutaneous ethanol injection of hepatic tumors: Single-Session therapy with general anesthesia. *AJR* 1993; 161: 1065-9.
- Amin Z, Lees WR, Bown SG. Hepatocellular carcinoma: CT appearance after percutaneous ethanol ablation therapy. *Radiology* 1993; 188: 882-3.

18. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Fujino H, Uta Y, Niwa Y, et al. Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinoma: Analysis of 77 patients. *AJR* 1990; 155: 1221-6.
19. Livraghi T, Salmi A, Bolondi L, Marin G, Arienti V, Monti F, et al. Small hepatocellular carcinoma: Percutaneous alcohol injection-results in 23 patients. *Radiology* 1988; 168: 313-17.
20. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio Y, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-8.
21. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Fujino H, Uta Y, Hata Y, Niwa Y, Shiratori Y, Terano A, Sugimoto T. Percutaneous ethanol injection therapy for neoplasms located on the surface of the liver. *AJR* 1990; 155: 507-9.
22. Sironi S, Livraghi T, Angeli E, Vanzulli A, Villa G, Colombo E, Taccagni G, Del Maschio A. Small hepatocellular carcinoma: MR follow-up of treatment with percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1993; 187: 119-123.
23. Joseph FB, Baumgarten DA, Bernardino ME. Hepatocellular carcinoma: CT appearance after percutaneous ethanol ablation therapy. *Radiology* 1993; 186: 553-6.
24. Honda N, Guo Q, Uchida H, Ohishi H, Hiasa Y. Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors: An alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 1994; 190: 53-7.
25. Nakao N, Uchida H, Kamino K, Nishimura Y, Ohishi H, Takayasu Y, Miura K. Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 76-80.
26. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, Wenger JJ, Boissel P, Bigard MA, Doffoel M. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4 year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74: 16-24.
27. Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, Rampoldi A, Rezakovic I, Zavaglia C, Albert A, Ideo G. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994; 19: 1115-23.
28. Watanabe S, Nishioka M, Ohta Y, Ogawa N, Ito S, Yamamoto Y. Prospective and randomized controlled study of chemoembolization therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cooperative study group for liver cancer treatment in Shikoku area. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33: 593-6.
29. Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, Sakaguchi H, Hirohashi S, Nishimura Y, Guo O, Ohishi H, Nagano N, Yoshioka T, et al. Segmental transarterial chemoembolization with lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: Follow up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33: S60-S68.
30. Yamada T, Makita F, Takehara K, Saitou S, Satou K, Endou K, Shimoda R, Matsuzaki Y, Matsumoto T, Yuasa K, et al. Evaluation of the therapeutic effect of TAE on primary liver cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33: S55-S59.
31. Tarazov PG. Iodized oil in the portal vein after arterial chemoembolization of liver metastases a caution regarding hepatic necrosis. *Acta Radiol* 1994; 35: 143-6.
32. Nakamura H, Mitani T, Murakami T, Hasmimoto T, Tsuda K, Nakanishi K, Ishida T, Tomoda K, Hori S, Kozuka T, et al. Five year survival after transcatheter chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33: S89-S92.
33. Oi H, Kim T, Kishimoto H, Matsushita M, Tateishi H, Okamura J. Effective cases of transcatheter arterioportal chemoembolization with high dose iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33: S69-S73.
34. Shiono T, Yoshihawa K, Hisamatsu K, Takenaka E. Efficacy of emulsion containing Gd-DTPA and lipiodol in hepatic transcatheter arterial embolization. *Radiat Med* 1993; 11: 187-90.
35. Clouse ME, Stokes KR, Kruskal JB, Perry LJ, Stuart KE, Nasser IA. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: epinephrine followed by a doxorubicin ethiodized oil emulsion and gelatin sponge powder. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 717-25.
36. Yamashita Y, Torashima M, Ougni T, Yammaoto A, Harada M, Miyazaki T, Takahashi M. Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma; CT evaluation. *Abdom Imaging* 1993; 18: 352-6.
37. Akashi Y, Koreeda CH, Mizuno T, Inoue K, Kawa SKH, Tanaka Y. Hepatic parenchymal changes after the intraarterial injection of lipiodol in tumor bearing rabbits. *Invest Radiol* 1993; 28: 128-32.
38. Struk D, Rankin RN, Karlik SJ. Stability studies on chemoembolization mixtures. *Invest Radiol* 1993; 28: 1024-7.