

Non-Rezektabl Karaciğer Kanserlerinde Lipiodol + Adriamycin Uygulaması

Saadettin ÇETİNER
Ali AKDENİZ
Turgut TUFAN
Mustafa ÖZDEMİR
M.Ali AKKUŞ
Sabri DEVECİOĞLU

STUDY OF LIPIODOL + ADRIAMYCIN ON
UNRESECTABLE HEPATIC CANCERS

GATA ve As. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

Geliş Tarihi: 13 Kasım 1989
Kabul Tarihi: 8 Şubat 1990

ÖZET

Non rezektabl karaciğer kanserlerinde, lokal tümörü kontrol altına alarak yaşama süresini uzatmayı ve semptomlarda palyasyon sağlamayı amaçlayan çabalar yapılmaktadır. Selektif hepatik arter kateterizasyonu ve lipiodol ile kombinelen kemoterapötik ajan uygulaması bu yöntemlerden biridir.

Karaciğer tümörü tanısı konulan 13 olgu çalışmaya alındı. Bunların altısında kateterizasyon başlanmadı, birinde iyot allerjisi nedeniyle yöntem uygulanamadı, birinde çöliak aksa kadar kateterize edilebildi. Son beş olguda selektif hepatik arter kateterizasyonu amaçlan yönünden basan ile uygulandı. Bu beş olgunun üçünde patoloji kolon kanserinin karaciğere metastazı, birinde hepatosellüler karsinoma idi. Son bir olguda ise anjiyografi sonucu hemangioma tanısı konuldu.

Uygulamadan 4-10 gün sonra yapılan bilgisayarlı tomografide kanşımın tümör dokusunda tutulduğu gözlemlendi. Ayakta direkt batın safisinde de bu tutulum izlenebilmektedir. Bir olguda uygulamadan iki ay sonra tümör boyutlarında belirgin regresyonun olduğu saptandı.

Selektif hepatik arter kateterizasyonu aracılığı ile Lipiodol+Adriamycin kanşımının verilmesi, selektif toksisilcinin başlanmasını mümkün kılmaktadır. Ayrıca prognozu objektif olarak takip etme olanağı sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler Non-rezektabl karaciğer kanserleri
Selektif hepatik arter kateterizasyonu
Lipiodol + Adriamycin karışımı

T Kİ Tıp Bil Ara* Dergisi C.8, S.2, 1990, 135-141

SUMMARY

Studies aiming to have long survival and symptomatic palliation have been performed on unresectable hepatic cancers. Selective catheterization of hepatic artery and administration of lipiodol combined with chemotherapeutic agent -adriamycin- is one of the methods.

It has been studied 13 patients with hepatic cancer. Attempts were unsuccessful in six technical, in one due to iodine allergy. One patient was catheterized by coeliac axis and the other five patients were successfully catheterized. Of these, three were colon cancer with hepatic metastasis, one was hepatocellular carcinoma, one was diagnosed hemangioma by angiography.

In computerized tomography, it was seen that the mixture was kept by tumor tissue within 4-10 days. Tumor accumulation also could be seen in direct abdominal X-Ray. Tumor regression also could be seen in direct abdominal X-Ray. In one case, a clear regression in tumor size was ascertained two months later.

Giving the mixture of Lipiodol + Adriamycin by the way of selective catheterization of hepatic artery provides selective toxicity. In addition, the prognosis is followed objectively.

Key Words: Unresectable hepatic cancers
Selective hepatic artery catheterization
Mixture of lipiodol + Adriamycin.

T J Research Med Sci V.8, N.2.1990. 135-141

GİRİŞ

Primer kanserlerinin yanı sıra diğer organ kanserlerinin de sıklıkla metastaz yaptığı organ olarak karaciğerin dikkate değer önemi vardır. Klinik belirtilerinin bir çoğu, tanıya ilişkin yöntemler ve tedavi prensipleri her ikisi içinde ortak olması nedeniyle, primer ve metastatik karaciğer kanserleri birlikte değerlendirilmektedir.

Karaciğer kanserleri için rezeksiyon seçkin yöntemdir. Fakat erken tanı yöntemlerinin gelişmiş olmasına rağmen olguların ancak %9'unda rezeksiyon yapılabilmektedir (18,19).

5-Fluoro-uracil ve Doxorubicin (adriamycin) veya bu ajanların kombinasyonunu içeren sistemik kemoterapi uygulamalarında, yan etkilerinin yanı sıra prognoza etkilerinde iyi olmadığı bildirilmektedir (16,19).

Bu nedenlerle, lokal tümörü kontrol altına alarak yaşama süresini uzatmayı ve semptomlarda palyasyon sağlamayı amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır. Selektif hepatic arter kateterizasyonu ve lipiodol ile kombine kemoterapötik ajan uygulaması bu yöntemlerden biridir (10,12,15,17,19).

Primer ve metastatik karaciğer kanserlerinde kanlanmanın önemli bölümünün arteriyel yolla olduğu bilinmektedir (19,21). Bu nedenle kemoterapötik ajanların hepatic arterden infüzyonunun potansiyel sistemik toksisiteyi azaltırken, etkili ajanın kanser odağına ulaşmasını arttırdığı kabul edilmektedir (9,11,15,19).

Lipiodolün, hepatic arteriyel sirkülasyona enjekte edildiğinde, karaciğerin hipervasküler tümörlerinde akümüle olduğu ve uzun süre tutulduğu bildirilmektedir (3,8,23). Bu tutulum muhtemelen tümörün ileri derecede gelişmiş neovaskularizasyonuna bağlanmaktadır. Vasküler yapıda kontraksiyon eksikliği ve kan akımının yavaşlaması gibi yapısal yetersizlikler yanında, tümör dokusunda lenfatik gelişim eksikliği sonucu lipiodolün lenfatik klirensindeki yetersizliğin buna etkili olduğu kabul edilmektedir (3,14,23).

Bu gözlemlerden yararlanılarak, lipiodol kemoterapötik ajanlar için transport maddesi olarak kullanılmıştır (7,8,8,17). Lipiodol ile verilen kemoterapötik ajanın sistemik olarak verilmesinden daha etkili olduğu bildirilmektedir (23). An-

tikanseröz ajanların çoğunluğu suda erimektedir, oysa lipiodol yağlı kontrast bir maddedir (17,19,23). Bu nedenle antikanseröz ajan ve lipiodol ile stabl bir karışım, ara madde olarak diatrizote sodium meglumine (Urografin %76) kullanılmak suretiyle oluşturulabilmektedir (21,23).

Adriamycin, Mitomycin-C veya bunların kombinasyonu bu şekilde uygulanmışlardır (8,11,12,23).

GEREÇ VE YÖNTEM

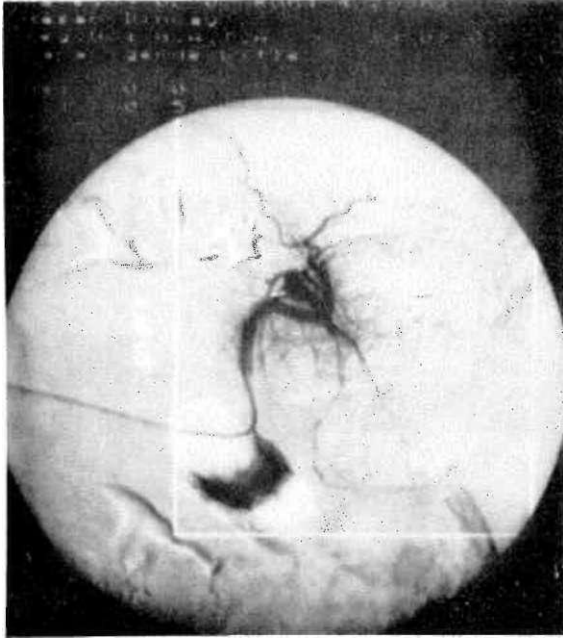
Ocak 1987 - Eylül 1989 tarihleri arasında, karaciğer tümörü tanısı konulan 13 olgu çalışmaya alındı. Bunların altısında kateterizasyon başarısızdı, birinde iyot allerjisi nedeniyle yöntem uygulanamadı, birinde çöliak aksa kadar kateterize edilebildi. Son beş olguda selektif hepatic arter kateterizasyonu amaçları yönünden başarı ile uygulandı. Bu beş olgunun üçünde patoloji kolon kanserinin karaciğere metastazı, birinde hepatosellüler karsinoma idi. Son bir olguda ise anjiyografi sonucu hemanjiom tanısı konmuştur.

İşlem Seldinger yöntemi ile gerçekleştirildi. Lokal anesteziyi takiben önce kılavuz, daha sonra skopi altında izlenerek 80-100 cm. uzunluğunda ve 5 French çapındaki özel hepatic kateter ile femoral artere girildi. Kateter çöliak aks seviyesine kadar uzatıldı. Radyopak madde verilerek çöliak aks bulundu ve kateter ucu hepatic artere uzatıldı. Digital subtraction angiography (DSA) yapılarak karaciğerin vasküler yapısı ve patolojisi tesbit edildi. Yöntem uygulanabilir duruma getirildikten sonra hazırlanan «Lipiodol ultra fluid + Adriamycin» (LUF + Adr.) karışımı kateter vasıtasıyla enjekte edildi.

Karışımın Hazırlanması: GATA Farmakoloji Enstitüsü laboratuvarında «2.5 cc. %76 Urografin + 5 cc. Lipiodol Ultra fluid + 20 mgr. Adriamycin» steril koşullarda Laminer Flowmetre'de birleştirilerek karışım elde edildi. Ayrıca Alüminium Monostearate ile 30 dakika, 130°C ısıda tutularak stabilizasyonu sağlandı (8,9). Elde edilen karışım güneş ışığından korunarak ve 24 saat içerisinde kullanılacak şekilde uygulama yapıldı.

BULGULAR

Olgu 1 (H.D. 58 Y, E): Sigmoid kolon tümörü tanısı konulan olgunun, ayrıca karaciğer sol lobun-



Şekil 1: Anjiyografi. Karaciğer sol lounda kitle imajı.

da ultrasonografik ve sintigrafik olarak 100 x 80 mm. boyutlarında metastatik lezyon saptandı. CEA düzeyi 63 ng/ml (N.5.20 ng/ml) olarak bulundu. Olguya önce segmenter sigma rezeksiyonu yapıldı. Ameliyattan bir ay sonra yapılan ultrasonografik ve sintigrafik incelemede karaciğer sol lobunda mevcut kitlede bir değişiklik olmadığı, ancak CEA düzeyinin 154 ng/ml'ye yükseldiği belirlendi.

Selektif hepatik arter kateterizasyonu ve anjiyografisi sonucunda karaciğerin sol lobunu tamamen dolduran, hepatik arterin intrahepatik dallarında belirgin yaylanma ve itilmeler oluşturan, hipervasküler tümöral boyanma gösteren lezyon gözlenmiştir. İşlemin sonunda 8 ml. LUF+Adr. kombinasyonu verilmiştir (Şekil 1)

Bundan 7 gün sonra yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) de yoğunluğu periferde daha belirgin olmak üzere kitlede irregüler kontrast tutulumu olduğu gözlemlendi (Şekil 2). İşlemden iki gün sonra alınan ayakta direkt batın grafi (ABDG)'sinde dahi, radyopak maddenin kanser dokusunda tutulduğu gözlemlendi (Şekil 3).

Bu anjiyografik bilgilerin değerlendirilmesi sonucunda cerrahi girişim plan olarak, sol hepatektomi uygulanmıştır. Ameliyattan bir ay sonra CEA düzeyi 33.4 ng/ml olarak bulundu.



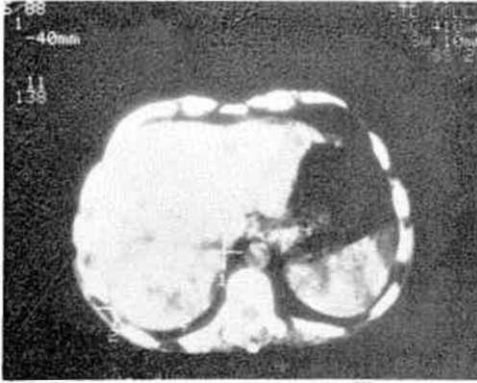
Şekil 2: BT'de lipiodolün periferde daha belirgin olmak üzere kitlede tutulumu.



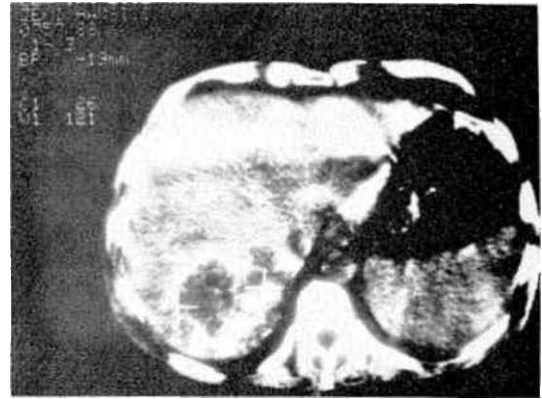
Şekil 3: ADBG'de lipiodol + kemoterapötik madde tutulumu gözlemlenmektedir.

Olgu 2 (Z.H. 57 Y, E): Sigmoid kolon tümörü tanısı ile öpere edilen olgunun eksplorasyonunda, karaciğer sağ lob diafragmatik yüzünde iki adet nodüler lezyon saptandı ve biopsi alındı. Biopsi sonucunda adenokarsinom metastazı tanısı konuldu. Olguya önce anteryor rezeksiyon uygulandı. Hastaya gerekli uyarıların yapılmasına rağmen anteryor rezeksiyonu takiben 14 ay sonraki ikinci başvurusunda ultrasonografik olarak karaciğer sağ lobunda 100 x 95 mm boyutlarında, hiperekoik görünüm saptandı. Sintigrafide lezyon hipoaktif alan olarak gözlemlendi. CEA düzeyi 138 ng/ml olarak bulundu.

Selektif hepatikarter kateterizasyonunu takiben LUF + Adr. karışımından 8.5 cc enjekte edildi. İşlemi takiben 38°C'ye varan ateş gözlemlendi. Uygulamadan bir hafta sonra yapılan BT'de lipiodolün kitlenin çevresinde daha yoğun olmak üzere tutulduğu gözlemlendi (Şekil 4).



Şekil 4: LUF + Adr. uygulamasından bir hafta sonra BT bulgusu: Karaciğer sağ lobunda kitle (109 x 76 mm.)



Şekil 5: LUF + Adr. uygulamasından iki ay sonra yapılan BT: Kitle 63x47 mm boyutlarında.

İki ay sonra yapılan kontrol BT'sinde kitlenin 63 x 47 mm boyutlarında olduğu ve LUF + Adr. tutulumunun devam ettiği gözlemlendi (Şekil 5). CEA düzeyinin 32 ng/ml ye düştüğü saptandı. Hasta uygulamadan 2.5 ay sonra eks oldu.

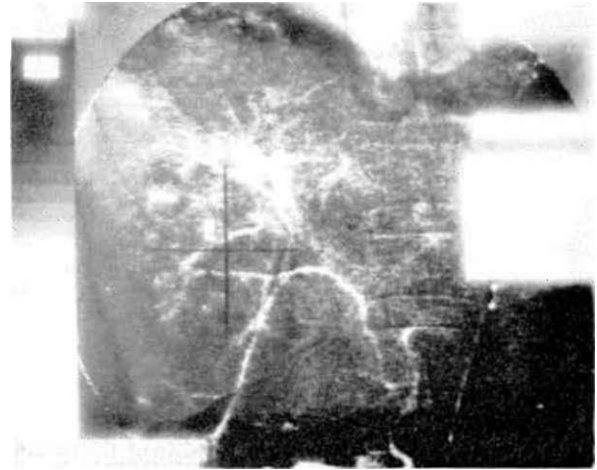
Olgu 3 (N.S. 23 Y, K): Familial polipozis tanısı ile olguya önce total kolektomi + J-loop ileal rezervuar 4- ileoanal anastomoz + ileostomi uygulandı. Piyesin patolojik tetkikinde sigmoid kolonda malign dejenerasyonun olduğu saptandı.

On ay sonra CEA düzeyi 72.30 ng/ml idi. Metastaz için yapılan incelemelerde patolojik bulgu saptanmadı, ancak ileostominin düzeltilmesi sırasındaki eksplorasyonda karaciğer sol lobunda 2x2 cm boyutlarında metastaz ile uyumlu ve dalma önceden ultrasonografik ve sintigrafik olarak saptanamayan kitle gözlemlendi. Histopatolojik tetkik sonucu malignite belirlendi ve karaciğer sol lateral segmentektomisi uygulandı.

İki ay sonra CEA düzeyi 4.80 ng/ml olarak bulundu. Bundan üç ay sonraki kontrolde CEA düzeyi 100 ng/ml'ye yükseldi. Ultrasonografik incelemede karaciğer sağ lob posterior bölümünde heterojen, sınırları belli olmayan, hipoaktif multipl alanlar gözlemlendi ve metastaz olarak değerlendirildi.

Selektif hepatik arter kateterizasyonu yapıldı. Anjiyografi sonrası LUF + Adr. karışımı uygulandı. Anjiyografinin incelenmesinde, sağ hepatik arter trasesi üzerinde hemanjiomu düşündürülen görüntü saptandı. BT'de bunu kanıtlayan düzensiz bir-iki tutulum odağı gözlemlendi.

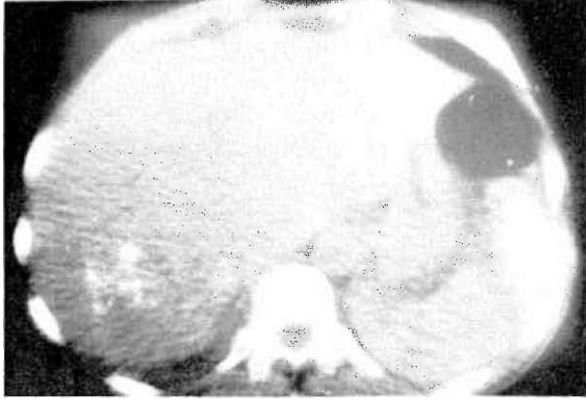
Total kolektomiden 20 ay ve karaciğer sol lateral segmentektomisinden 10 ay sonra, hasta halen yaşamını sürdürmektedir.



Şekil 6: Hepatik anjiyografi: Karaciğer sağ lobda orta derecede vasküler lezyon.

Olgu 4 (V.G. 54 V. E): Ultrasonografik olarak karaciğer sağ lob arka lateralinde 81 x 76 mm boyutlarında ekojen nodüler yapı ve yer yer kistik komponentler gösteren solid lezyon saptandı. Üç ay önce yapılan ultrasonografik incelemede ise hiçbir lezyon saptanmamıştı. Kontrastlı BT'de lezyon, konturları net seçilemeyen, izodens alan olarak izlendi. AFP düzeyi 71.20 ng/ml (N.15 ng/ml) olarak bulundu.

Eksplorasyonda kitle lokalizasyon itibarıyla non rezektabl olarak değerlendirildi. Daha sonra selektif hepatik arter kateterizasyonu ve LUF + Adr. uygulaması yapıldı. Anjiyografide kitle orta derecede vasküler lezyon olarak gözlemlendi (Şekil 6). Yedi gün sonra yapılan BT'de lipiodolün aynı lokalizasyonda tutulduğu saptandı (Şekil 7). Hasta uygulamadan üç ay sonra eks oldu.



Şekil 7: LUF + Adr. uygulamasından yedi gün sonra BTde radyopak maddenin tutulumu.

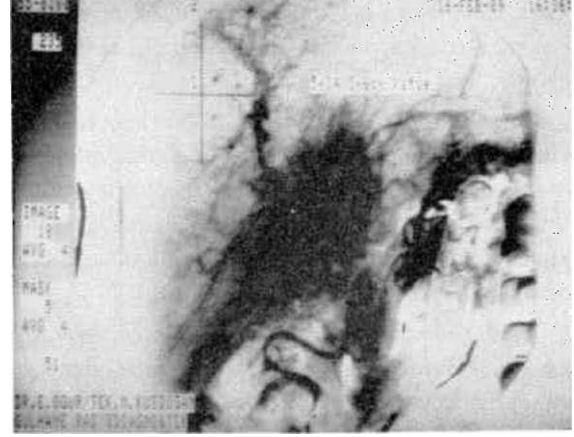
Olgu 5 (M.Ş. 55 Y, K): Ultrasonografik olarak karaciğer sağ lob üst kısmında, sınırları düzgün 39 x 37 mm. boyutlarında, hiperkoik bir lezyon saptandı. Sintigrafide aynı lezyon hipoaktif defektif bölge olarak gözlemlendi. AFP düzeyi 0.01 ng/ml., CEA düzeyi 5.20 ng/ml. olarak saptandı. Daha sonra malignite ön tanısı ile selektif hepatik arter kateterizasyonu yapıldı. Anjiyografide karaciğer sağ lob üst-dış bölümünde 5.1 x 3.6 cm. boyutlarında, avasküler, nisbeten yuvarlak, heterojen dağılımlı dansiteler izlenen, avasküler alan çevresinde vasküler yapılarda kavislenmeler gösteren kitle saptandı (Şekil 8).

BT'de verilen lipiodolün tümör kitlesi tarafından tutulmadığı gözlemlendi. Lezyon hemanjiom olarak değerlendirildi (Şekil 9). Karaciğer kan havuzu çalışması ile tanı doğrulandı.

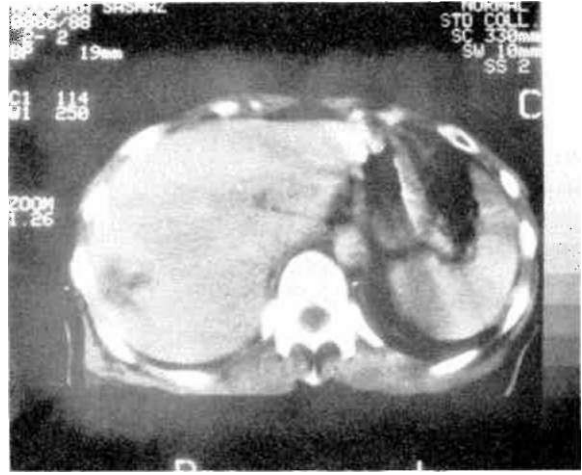
TARTIŞMA

Primer karaciğer kanserlerinin %80'ini oluşturan hepatosellüler karsinoma ile kronik hepatitis B virüs enfeksiyonu arasında direkt ilişki bildirilmektedir. Hepatosellüler karsinoma prevalansı batı toplumlarında 1/100.000 iken, hepatitis B virüsünün endemik olduğu toplumlarda 60/100.000'nin üzerinde olduğu yayınlanmaktadır (19).

Karaciğerin metastatik kanserleri, primer kanserlerle oranla 20 kat daha sık görülmektedir. Kanserden ölen olguların otopsi bulgularında %25-50 oranında karaciğer metastazı saptandığı bildirilmektedir (22). Meme, akciğer, pankreas, mide, kalın barsak, böbrek, over ve uterus kanserleri bu



Şekil 8: Hepatik anjiyografide hemanjioma ait kitlenin görünümü.



Şekil 9: BTde hemanjiom olarak değerlendirilen olguda radyopak maddenin tutulmadığı gözlemlendi.

metastazların yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır (19).

Primer ve metastatik karaciğer kanserleri için yukarıda tanımlanan risk gruplarına giren bireyler takip ve değerlendirilmeye alınmalıdır. Anamnez, hastanın yakınmaları ve fizik muayene bulguları spesifik değil, ancak değerlendirilmesi yönünden önemlidir.

Hepatosellüler karsinomada AFP düzeyi, metastatik karaciğer kanserlerinde spesifik olmamasına karşın CEA düzeyi tanı ve takipte önemli serolojik testlerdir (10,19).

Hepatosellüler karsinomalı bir olguda AFP düzeyi, metastatik kanserli diğer olgularda CEA

düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. CEA düzeyi iki olguda, rezeksiyon sonrası anlamlı düşüş göstermektedir.

Ultrasonografi, sintigrafi ve BT erken tanı ve takipte önemli non-invaziv yöntemlerdir. Ultrasonografi yapılabilme kolaylığı, radyasyon etkisinin olmaması, 2 cm'den küçük lezyonların saptanması gibi özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (5,6,7,13,19,20).

Olgularımızda karaciğerdeki kitlenin saptanması ve lokalizasyonun belirlenmesinde her üç yöntemde yararlanılmıştır.

Karaciğer kanserli olguların ancak %9'unda cerrahi rezeksiyon uygulanabilmektedir (18). Non rezektabl karaciğer kanserlerinde çok sayıda tek ajan veya bunların kombinasyonunu içeren sistemik kemoterapi uygulanmıştır. Sistemik kemoterapi sonucunda da prognozun iyi olmadığı ve mortaliteyi de içeren istenmeyen yan etkilerini olduğu tanımlanmaktadır (19).

Karaciğerin primer ve metastatik kanserlerinde kanlanmanın önemli bölümünün hepatik arterden olduğu belirtilmektedir (19,21). Dolayısıyla kemoterapötik ajanların hepatik arterden infüzyonunun potansiyel sistemik toksisiteyi azaltırken, etkili ajanın kanser odağına ulaşmasını arttırdığı kabul edilmektedir (9,11,15). Ayrıca lipiodolün hipervasküler tümör dokusunda uzun süre tutulduğu bildirilmektedir. Bu özelliğinden dolayı kemoterapötik ajanlar için transport maddesi olarak kullanılmıştır (8,23).

Uygulamaya selektif hepatik arter kateterizasyonu ile başlanılmaktadır. Kateterizasyonun başarılması hastaya ait faktörler (arterioskleroz, anatomik varyasyonlar vb.) yanında uygun araç, gereç ve deneyim gerektirmektedir. Uygulamaya aldığımız 13 olgunun altısında işlem başarılamamıştır.

Lipiodol %38 oramda iyot içermektedir. Bu nedenle iyot allerjisi olanlarda kullanılmamalıdır (23). Bir olgumuzda bu nedenle uygulama yapılamamıştır.

Lipiodolün tümöre affmitesi nedeniyle, süper selektif kateterizasyon gerektirmeden, hatta çöliak arter aracılığı ile de uygulanabileceği belirtilmektedir (14). Fakat çöliak aksa kadar kateterizasyonun gerçekleştirildiği bir olguda LUF +

Adr. karışımının verilmesinden sonra akümüasyonun splenik bölgede olduğu gözlenmiştir.

Karaciğer rezeksiyonu düşünülen olgularda hepatik anjiografi, vaskiiler ve segmental anatominin değerlendirilmesinde ve tümörün yayılım derecesini saptamada önemlidir (19).

Lipiodolün tümöre affmitesi yanında adenomatöz hiperplazik lezyonlarda hiç tutulmadığı gösterilmiştir (1). Hemanjiomlarda ise başlangıçta dağınık tutulum gözlenmekte, ancak iki hafta içerisinde tamamıyla kabyolmaktadır (4,14). Karaciğerde kitle tanısı ile incelenen bir olgu, anjiografi ve BT sonrası hemanjiom olarak değerlendirilmiştir.

Lipiodol verildikten sonra alınan BT'de çapı bir-kaç mm'nin üzerindeki neoplastik vasküler yapı içeren tümörleri saptamak mümkün olmaktadır (7,9,10,19,23). Lipiodolün tutulma şeklindeki farklılık primer ve metastatik karaciğer kanserlerinin ayırıcı tanısında da yararlı olmaktadır (14,17).

Uygulamanın başarılı olduğu olgularda lipiodolün tümör dokusunda tutulduğu BT'de, hatta ADBG'sinde de izlenmiştir. Olgu 1 ve 2'nin BT'sinde metastatik tümör tutulum şekline uygun olarak kille çevresinde akümüasyonun daha yoğun olduğu gözlenmektedir. Olgu 2'nin 109x76 mm boyutlarındaki kitlesinin LUF + Adr. uygulamasından iki ay sonra küçüldüğü (63x47 mm) BT'de saptanmıştır. Bu gözlem selektif toksisitenin sağlandığına kanıt olarak değerlendirildi. Yine aynı olguda CEA düzeyide anlamlı düşüş gösterdi.

Uygulamanın karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselme, subfebril ateş ve karın ağrısı gibi yan etkileri bildirilmiştir (19). İki olgumuzda subfebril ateş, bir olgumuzda karm üst bölgesinde ağrı gözlenmiştir.

Lipiodolün karaciğerin zayıf vaskülarize tümörlerinde üç ay kadar, hipervaskülarize tümörleri de ise altı aydan bir yıla kadar tutulduğu bildirilmektedir (9,25). Bir olgumuzda, 2.5 ay sonra tutulumun devam ettiği gizlenmiştir.

SONUÇ

Karaciğer kanserlerinde LUF + Adr. uygulamasının tedavideki etkinliğini değerlendir-

mede olgu sayımız yetersizdir. Uygulamanın başarılı olduğu olgularda tümör dokusunda LUF + Atir. karışımının akümüasyonu ve bir olduğu izlenmiştir. Uygulamanın önemli komplikasyonu olmamıştır. Daha sonraki uygulamalarda olumlu sonuçların alınmasına katkısı olacak, amaçlanan deneyim elde edilmiştir.

Sonuç olarak, Primer ve metastatik karaciğer kanserleri için risk grubunu oluşturan bireylerin serolojik testler, ultrasonografi ve gerekirse BT ile

uygun peryotlarla takibinin gerektiği, tümör şüphesi olan veya tümör tanısıyla karaciğer rezeksiyonuna karar verilen olgularda, vasküler yapıyı ve tümörün lokalizasyonunu belirlemek için selektif hepatic arter kateterizasyonu ve anjiyografi yapılmasının uygun olduğu, non rezektabl olarak değerlendirilen olgularda LUF + ADR. uygulamasının tümörde belirgin regresyon ve semptomatik palyasyon sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bookstein, S.: Hepatocellüler carcinoma recent advances in diagnosis with iodized oil. *Radiology*, 154: 253-254, 1985.
2. Broderick, T.W., Gsink, B., Menuck, L.; Echografic and radionuclide deection of hepatoma. *Radiology*, 135: 149, 1980.
3. Chin, j.H., Oon, C.I., Tan, I., Yong, Y.M.: Treatment of irresetible hepatocellüler carcinoma with intrhepatic arteriel lipiodol with adriamycin and mitomycin C. *Ann Ac Med*, 15(2): 162-168,1986.
4. Choon, H.P., Jung, H., Huung, H., Jong, T., Dong, i.: Retention withing hepatic cavernous hemangioma. *Radiology*, 161: 283,1987.
5. Ebera, M., Matha, M.: Diagnosis of small hepatocellüler carcinoma correlation of imaging and tumor histologa. *Radiology*, 159: 371-372,1986.
6. Goudolfil, M.: The value of ultrasonography in diagnosis of hepatic hemangioms. *Eur J Rad*, 3: 222, 1983.
7. Iwai, K., Maeda, H., Konno, J.: Use of the oil kontras medium for selective drug targeting to tumor. *Enhancet therapatic effect and X-Ray image*, 44: 2115-2121,1984.
8. Kobayashi, H., Hidaka, H., Kasiya, L., Tanouu, P., Inoue, H., Ikeda, K., Nakajo, M., Shinohara, S.: Treatment of hepatoc ellüler carcinoma by transarterial injection of anticancer agents in iodized oil suspension or of radioactive iodized oil solution. *Acta Rad Diag*, 27(2)135-148,1986.
9. Kobayashi, II., Inove, IL, Shmada, J., Yano, T., Maeda, T, Oyama, T., Shinohara, S.: Intrarterial injection of adriamicin-mitomisin -C lipiodol suspension in liver metastases. *Acta Rad*, 28: 397, 1987.
10. Konno, T.: Targeting anticancer chemothrapy for primary and secondary liver cancer using arterially administered oily anticancer agents. *Excerpta-Medica international congress series*, 729: 281-288,1987.
11. Konno, T, Maeda, IL: Targeting chemotherapy of hepatocellüler carcinoma. Arterial adiminstration of smacks. *Cancer*, 27: 344-352, 1987.
12. Konno, T, Maeda, H., Iwai, K., Maki, S., Tashira, S., Uchioda, M., Miyouki, Y.: Selective targeting of anticancer drug smiultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid kontras madium.
13. Keressel, II., Filly, R.:Y Ultrasonographic appearance of gas containing in the abdomen. *J Roent*, 130: 71, 1978.
14. Maki, S., Konno, T, Maeda, H.: Image enhanc ement in computerized tomography for sensitive diagnosis of liver cancer and semiguastiation of tuumor selective drugforgeting with oily contrast medium. *Cancer*, 56: 751-757,1985.
15. Nakakuma, K., Tashiro, S., Hiraoka, T., Ogata, K., Oot-suka, K.: Hepatocelluler carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. *Radiology*, 154: 15-17, 1985.
16. Ogita, S., Takiwa, K, Taniguchi, H.: Intraarterial injection of antitumor drug dispersed in lihpid contrast medium. A choice for initially unresectable hepatoblastoma in infants. *J Pediat Surg*, 22: 412-414, 1987.
17. Ogita, S., Takiwa, K, Taniguchi, II., Toshio, T.: intraarterial chemotheraphy with lipid contrast medium for hepatic malignancies in infants *Cancer*, 60: 2886-2890, 1987.
18. Ohishi, II., Uchida, II., Yashimura, H., Ohue, S., Ueda, J., Katsuragi, M., Matsuo, N., Hasogi, Y.: Hepatocelluler carcinoma detected by iodized oil. *Radiology*, 154: 25-29, 1985.
19. Rustgi, V.K.: Gastroenterology, clinic of north America, 16(4): 6545-651,1987.
20. Scheible, W., Go iksink, B., Leopold, G.R.: Gray scale echographic patterns of hepatic metastatic disease. *J Roen*, 129: 983, 1977.
21. Shimamura, Y., Gunver, P., Takenaka, Y., Shimi, H., Akimato, IT, Artma, K, Takahasni, A., Kilaya, K, Matsuyama, Y., Hasegawa, II.: Combind peripheral and chemoembolization of liver tumors. *Cancer*, 61: 238-242, 1988.
22. Schwartz, S.I.: Princiqlples of surgery. Mc Graw Hill, Book company, pp: 1347-1350,1989.
23. Takashi, K., Kiyoshi, I, Keizo, S.: Selective effect of lipiodolised antitumor agents. *J Surg Oncol*, 25: 218-226, 1984.
24. Takayasku, K., Shima, Y., Murumatsu, Y., Moriyama, N., Yamada, T, Makauchi, M., Hasegawa, II., Hiroshaski, S.: Hepatocelliiler carcinoma treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology*, 162: 345-351, 1987.
25. Uchida, H., Ohishi, IL: Transarterial embolization therapy used iodized oil (lipiodol) mixed anticancer agent in hepatocelliiler carcinoma. The Asion-Oceanion congress of radiology, pp: 318-321, 1987.