

# Özofagus Karsinomu Nedeniyle Yapılan Özofajektomilerde Lugol Boyanmasının Rezeksiyon Hattını Belirlemedeki Güvenilirliğinin Histopatolojik İncelemeyle Değerlendirilmesi

Alpay SARPER, Işın KUZU, Adem GÜNGÖR, Necati ÖRMECİ, İlker ÖKTEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Anabilim dalımızda Haziran 1993 - Haziran 1995 tarihleri arasında özofagus karsinomu nedeniyle rezeksiyon olgularından rastgele seçilen 20'si araştırma grubunu oluşturdu. Preoperatif endoskopik ve in-vitro olarak yapılan lugol boyama bulguları ile postoperatif histopatolojik çalışmalarının karşılaştırmalı olarak değerlendirmesi yapıldı. Tümörün mikroskopik mukozal yayılımının tespitinin yanında, displazik mukoza, skip metastazlar, multiple lezyonlar ve leiomyoma gibi diğer lezyonlar da lugol boyama ile tespit edildi. Sonuçta preoperatif olarak endoskopik lugol boyama ile lezyonun yaygınlığı ve eşlik eden diğer patolojiler saptandı ve bu bulgulara göre rezeksiyonun genişliğine karar verildi. Operasyon sırasında yine lugol boyama ile rezeksiyon sınırının kontrolü yapıldı. Postoperatif olarak yapılan histopatolojik incelemelerle karşılaştırıldığında, lugol boyama ile varılan sonuçların isabetli olduğu görüldü.

GKD Cer Derg 1997; 5:199-207

## The Histopathological Evaluation of the Reliability of Lugol Staining, in Determining the Resection Line, in Esophagectomy Performed Cases of Esophagus Carcinomas

Between June 1993 and June 1995 at our clinic a group of 20 patients were underwent resections of esophageal cancer, selected at random. Lugol staining gueses done with preoperative endoscopic and in-vitro and postoperative histopathologic researches were evaluated comparisingly. Not only microscopic mucousal spreading of tumor but also other lesions like displasmic mucous skip metastases, multiple lesions and leiomyomas vvcrc fixed firmly by lugol staining. As a result, spreading of lesion by endoscopic lugol staining as preoperative and other pathological symptoms which accompanies it were fixed. And according to the gueses it was decided that the resection was widely spread. During the operation the boundaries of resections were controlled by lugol staining. When the histopathologic examinations which were done postoperatively were compared, it was seen that the results which were reached by lugol staining were right.

## Giriş ve Amaç

Özofagus karsinomları, ileri evrede semptom veren ve özofagusun anatomik yapısı nedeniyle kolay yayılım gösteren, prognozu kötü malignitelerdir. Bu nedenle hastalığı erken tanınmanın

yolları aranmış, mukozal lezyon seviyesinde tanı konularak, rezeksiyon uygulanan hastalarda % 90'ı aşan uzun yaşam süreleri elde edilmiştir (1).

Bu çalışmada amaç; özofagus mukozasının lugol ile boyanma özelliğinden yararlanarak, tümörün intramukozal yayılımına göre rezeksiyon sınırlarının belirlenmesi ve peroperatif olarak rezeksiyon sınırının kontrolü, skip metastazların ve multiple lezyonlar gibi tümöre eşlik eden lezyonların saptanması, premalign lezyonların tespiti ve tümörün erken evrede yakalanmasını sağlamada, lugol boyama tekniğinin üstünlüğünü vurgulamaktır.

### Gereç ve Yöntem

Anabilim dalımızda Haziran 1995 tarihleri arasında özofagus karsinomu nedeniyle özofagus rezeksiyonu uygulanan hastalardan 20'si araştırmaya dahil edildi. Onbiri erkek, dokuzu kadın olan olguların 6. dekatta yoğunlaştığı, ortalama yaşın ise 57 (27-71) olduğu görüldü. En sık görülen semptomlar disfaji (19, % 95), kilo kaybı (9, % 45) ve göğüs ağrısı (4, % 20) idi. Tümöre, daha çok özofagusun orta 1/3'ünde (14, % 70) rastlandı. Olguların 5'inde alt 1/3 ve kardiya (% 25), 1 olguda ise üst 1/3'de (% 5) tümöre rastlandı. Mikroskopik olarak 17 olguda yassı epitel karsinom, 2 olguda adenokarsinom, 1 olguda ise mukoepidermoid karsinom tespit edildi. Evrelendirme, Mannell' in (2) 1982' de yaptığı sınıflandırmaya göre yapıldı. Tüm olgularda rekonstrüksiyon için mide kullanıldı. Olguların 14'ünde anastomoz servikalde, 5'inde intratorasik yapıldı. Bir olguda ise total farengeogastrostomi ardından orofarengogastrostomi uygulandı.

Tüm olgularda preoperatif fleksible veya rigid özofagoskopi yapıldı. Özofagusun 15 cm'sinde tümörü bulunan olguda preoperatif endoskopik lugol boyama yapılmadı. Lugol solüsyonunun trakeaya kaçıp irritasyon yapabileceğinden çekinildi. Lugol solüsyonu, endoskopun içinden sokulan bir kateter ile, gastroözofageal bileşkeden başlanarak, mukozoya püskürtüldü. Birkaç dakika içerisinde boyanma tamamlandıktan sonra; değerlendirme, yine

özofagogastrik bileşkeden başlanarak yapıldı. Yaklaşık olarak 10-20 ml lugol solüsyonu bütün işlem için yeterli oldu. Şüpheli kalın alanlarda lugol solüsyonu tekrar uygulandı, işlem bittikten sonra mukoza distile su ile iyice yıkanıp, iyodun iritan etkisi önlenmeye çalışıldı.

Kullanılan iyod solüsyonu piyasadaki Lugol solüsyonudur, içeriğinde 100 ml distile suda 2,4 gr KI (potasyum iyodür) ve 2 gr I (iyod) vardır. Ancak daha iyi sonuç alınması için 1 veya 2 kez dilüe edilmelidir.

Hastalar preoperatif endoskopik boyama bulgularına göre rezeksiyon genişliği planlanarak operasyona alındılar. Rezeke edilen özofagus in-vitro olarak incelemeye alındı. Her hasta için özel mantar blokları hazırlandı, özofagus longitudinal olarak açılıp mantar blokları üzerine gerçek boyutlarına uygun olarak gerilip tespit edildi. Mantar bloğuna tespit edildikten sonra özofagus lugol solüsyonu ile tekrar boyandı. Aynı zamanda rezeksiyon sınırı da kontrol edildi. Materyalin bu boyanmış hali ile fotoğrafı çekildi.

Materyalin % 10'luk formol solüsyonu ile 24-48 saat tespit edilmesinden sonra, 2 x 0,5 cl boyutlarında örnekler alınıp, mikroskopik olarak incelendikten sonra patolojilerin haritası çıkarıldı. Daha sonra lugol fotoğrafı ve patoloji haritası karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı. Her hasta için ortalama 84 (48-118) kesit alınıp incelendi.

### Bulgular

Araştırma grubunu oluşturan 20 olguda yapılan histolojik incelemede, tümör, 13 olguda adventitiayı, 2 kardiya olgusunda serozayı, 1 olguda larenksi, 1 olguda plevrayı infiltre etmişti. Üç olguda ise tümör muskuler tabakaya infiltrasyon gösteriyordu. Beş olgu Evre IV'de 12 olgu Evre III'de , 3 olgu Evre II 'de yer aldı.

Bir olguda tümörün 4 cm proksimalinde in-situ karsinom şeklinde intramukozal ayrı bir lezyon

saptandı. Endoskopik ve in-vitro lugol boyama ile bu bölgenin boya almadığı izlendi.

Olgularımızda mikroskopik yayılımın, makroskopik yayılımından 1 ile 3 cm daha geniş olduğu dikkati çekti. Bu yayılım in-situ karsinom şeklinde izlendi. Tüm olgularda bu mikroskopik mukozal yayılım lugol boyama ile tespit edildi.

Tümörün mikroskopik yayılımı dışında çevresine 1-2 cm'lik bir alanda displazik epitelin olduğu görüldü. Ancak 2 olguda distalde, 6 olguda ise proksimalde olmak üzere 8 olguda, tümörden 2 cm den daha geniş bir alanda displazik epitelin yer aldığı dikkati çekti. Displazik epitelin yaygınlığı endoskopik ve in-vitro olarak yapılan lugol boyamalar ile tespit edildi. Bu bölgelerde mukozanın boya almadığı veya zayıf boya aldığı izlendi (Resim 1).

Bir olguda preoperatif endoskopik lugol boyamada tümörün 10 cm proksimaline kadar mukozanın yamalı şekilde boya aldığı dikkati çekti. Alınan biyopsi sonucunda mukozada yer yer atipik hücrelerin varlığı tespit edildi. Bu nedenle bu olguda rezeksiyon sınırı daha geniş tutuldu. Mikroskopik incelemede bu alanda displazik epitelin devam ettiği saptandı (Resim 2a, Resim 2b).

İki olguda skip metastaz saptandı. Bunlardan birinde, preoperatif olarak yapılan endoskopik boyamada tümörün 6 cm proksimalinde boya almayan alan tespit edildi. Postoperatif olarak yapılan mikroskopik incelemede, submukoza da skip metastazın yer aldığı ve üzerindeki mukozanın ise normal olduğu dikkati çekti (Resim 3). Diğer olguda ise skip metastaz mikroskopik inceleme ile saptandı.

Olguların 3'ünde ikinci bir lezyon olarak leiomoma saptandı. Bunlardan birinde in-vitro lugol boyama ile tümörün 2 cm distalinde boya almayan alan tespit edildi. Diğer iki olguda ise in-vitro incelemede, normal boya alan ancak

mukozadan kabarık lezyonlar şeklinde izlenmekteydi.

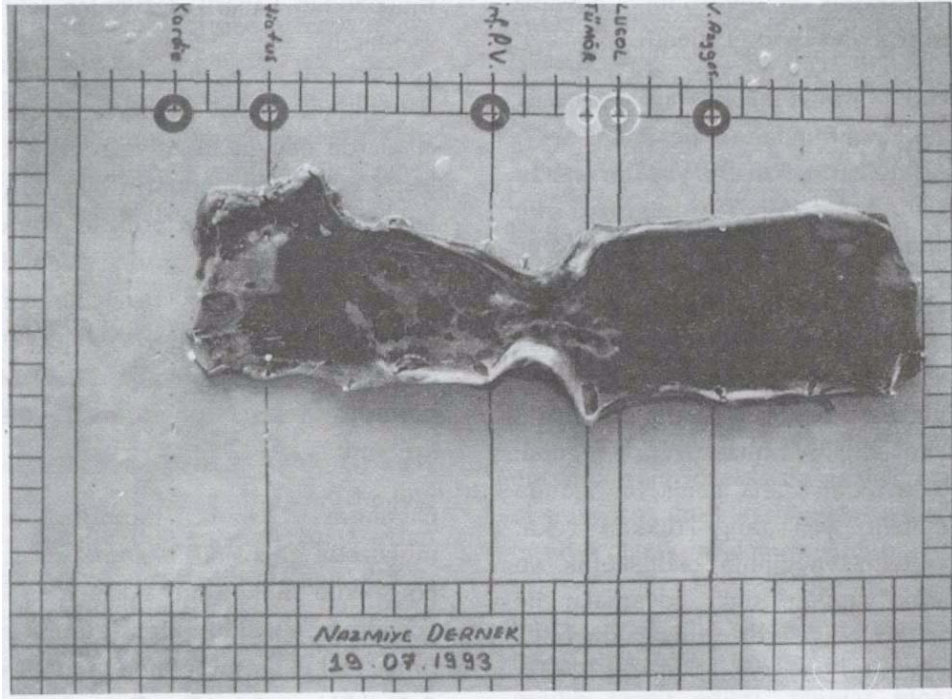
Beş olguda lugol boyama ile boyanmayan alanlarda benign ülser ve mukozoda erozyon tespit edildi. Bu olguların birinde endoskopik olarak tümörün 4 cm proksimalinde malignite şüphesi uyandıran, lokalize, 2 cm<sup>2</sup>'lik bir alan izlendi. Mikroskopik inceleme sonucu ülser tespit edildi (Resim 4). Diğer bir olguda, özofagusun distalinde "Barrett Özofagus" gibi görüntü veren longitudinal ülserasyonlar saptandı.

Olguların 12'sinde tümörün çevresindeki mukozada glikojenik akantoz tespit edildi. Bu bölgelerde mukozanın normalden daha koyu boyandığı görüldü. Bir olgumuzda tümörün proksimal komşuluğunda mukozada büllöz değişiklikler izlendi. Bu alanda büllerin, glikojen içeren hücrelerin üzerinde, lökosit ve seroz sıvı içeren boşluklar şeklinde bulunup, epitelin boya almasının engellendiği görüldü.

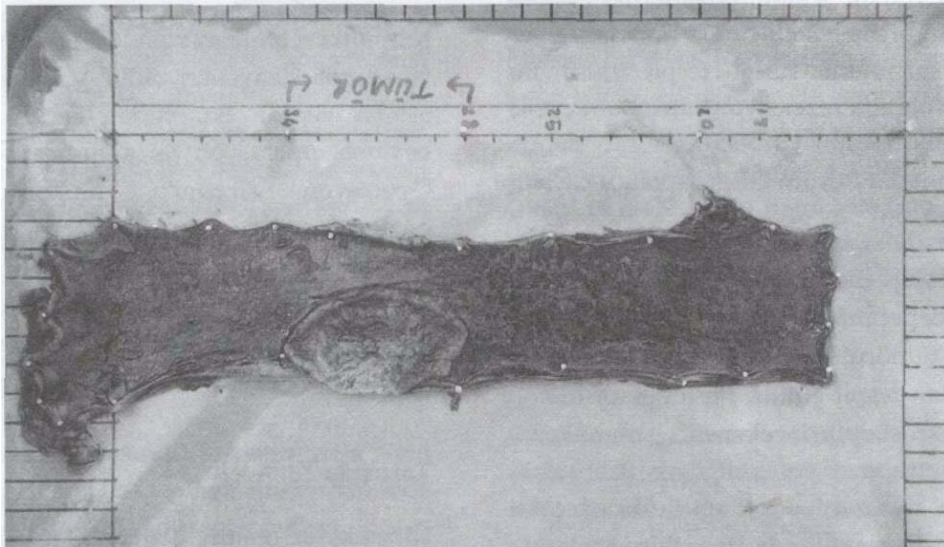
Komplikasyon olarak endoskopiden sonra ağrı ve yanma şikayetleri oldu. Mukoza koruyucu ajanlar verildi, iki olguda endoskopik lugol boyama, operasyon ile aynı seansda yapıldı. Operasyon sırasında mukozada ödem gözlemlendi. Ancak bu olgularda postoperatif anastomoz yetmezliği gelişmedi. Bununla beraber diğer olgularda endoskopik lugol boyamayı operasyondan en az bir gün önce uygulamaya özen gösterildi.

## **Tartışma**

Ülkemizde çeşitli nedenlerden dolayı tanı konduğu sırada, % 90'ı ileri evrede olduğu için özofagus kanserleri kötü prognozlu olarak kabul edilmektedir. Olguların % 75'inde lokal veya uzak metastaz saptandığından yapılan tedavi küratif olmamaktadır. Daha başarılı sonuçlar elde etmek için erken tanı, yeterli rezeksiyon ve primer lezyona eşlik eden diğer

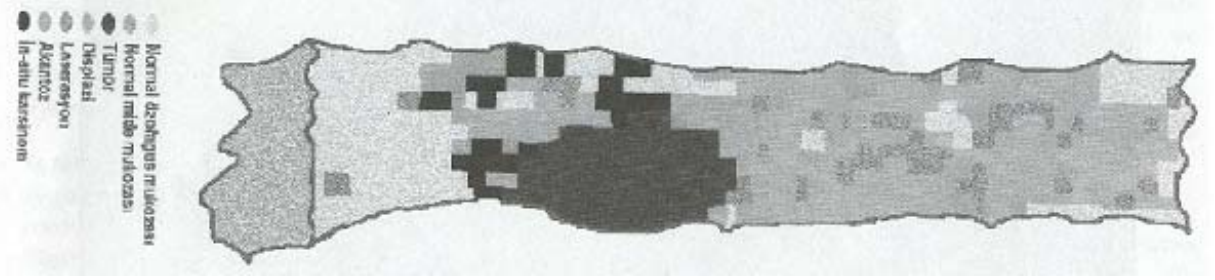


Resim 1

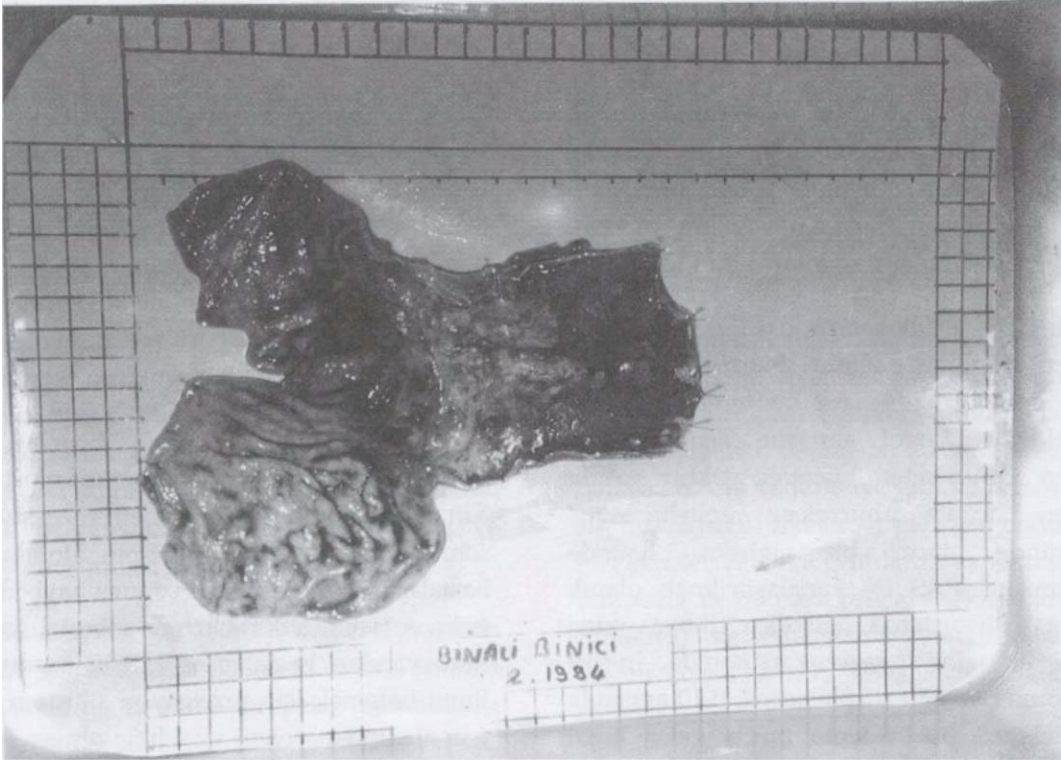


Resim 2

A. Sarper ve ark. Özofagus Karsinomu Nedeniyle Yapılan Özofajektomilerde Lugol Boyamasının Rezeksiyon Hattını Belirlemedeki Güvenilirliğinin Histopatolojik İncelemeyle Değerlendirilmesi



Resim 2b.



Resim 3.



Resim 4.

lezyonların iyi gözlenmesi gerekir. Mukozanın iyod ile boyanma özelliğinden yararlanılarak tümörün erken evrede yakalanmasının yanında, tümörün mukozal yayılımı ve eşlik eden diğer lezyonlar da saptanabilir (3,4).

Epitelin iyod ile boyanma özelliği, hücrelerin glikojen içeriğine bağlıdır. Normal çok katlı yassı epitelin 3/4 üst bölümü glikojen içermektedir. Lugol almayan alanlarda ya glikojen ihtiva eden hücreler yoktur ya da glikojen içeren hücreler, epitelin üst bölümünde ince bir tabaka halinde toplanmıştır. PAS ile karşılaştırılmalı olarak yapılan çalışmalarda, glikojen ihtiva eden hücrelerin oranı invaziv karsinomda, in-situ karsinomda ve ağır displazide % 0-10 arasında görülmüştür. Bu nedenle bu bölgeler lugol solüsyonu ile boyanmamaktadır. Hafif ve orta derecedeki displazilerde bu oran daha fazladır ve mukoza hafif derecede boya almaktadır (3).

Normal mukozadan invaziv karsinom, in-situ karsinom veya ciddi displazi alanına geçiş keskin olur ve lugol boyama ile bu belirgin olarak görülür. Ancak hafif ve orta derecedeki displazilerde, geçiş daha ılımlı, kademe kademe olmaktadır. Lugol ile boyandığında bu alanlarda net bir sınır görülemez. Bu olay, lugol solüsyonunun epiteldeki glikojen içeriğini çok iyi yansıttığını göstermektedir.

Özofagus karsinomlarında operatif mortalite % 5'in altında olmasına rağmen rezeksiyondan sonra 5 yıllık yaşam % 20'nin altındadır ve hastaların çoğu rekürrens sonucu kaybedilmektedir. Anastomotik rekürrens subtotal özofajektomi yapılan hastalarda % 8-12 oranındadır. Bunu önlemek için rezeksiyon sınırının invazyon alanından yeterli uzaklıkta olması gerekir. Rezeksiyon hattının operasyon sırasında palpasyonu ve kabaca inspeksiyonu, özellikle intraepitelial yayılımın tespitinde güvenilir

değildir. Frozen sık kullanılmaktadır. Ancak literatürde yanlış pozitiflik oranının % 21 olduğu bildirilmektedir (4,5, 6, 7).

Biz, rezeksiyon sınırının kontrolünde lugol solüsyonunu kullandık. Olgularımızın hiç birinde rezeksiyon sınırında lugol boyama ile mukozal yayılım saplanmadı. Bununla uyumlu olarak, histopatolojik inceleme ile de rezeksiyon sınırında tümöral yayılım tespit edilmedi.

Rezeksiyon sınırın kontrolünde lugol solüsyonu uygulamak çok kolay ve hızlı bir inceleme yöntemidir. Yanlış pozitiflik oranı da çok düşüktür. Ancak submukozal yayılım gözden kaçabilir. Şüpheli olgulardan frozen çalışılmalıdır (5,7).

Literatürle uyumlu olarak, olgularımızda mikroskopik yayılımın, makroskopik yayılımdan ortalama 2-3 cm daha geniş olduğunu saptadık. Geniş yayılımı olan olgularda lenf bezlerine metastaz riski daha yüksek ve prognozu daha kötüdür (8,9).

Displazi ile normal epitelin görüntüsü arasında çıplak gözle anlaşılabilir bir belirgin bir fark yoktur. Ancak lugol solüsyonu ile normal epitelde daha farklı boyanır.

Olgularımızda displazi alanları endoskopik lugol boyama ile tespit edildi ve rezeksiyon sınırı buna göre daha geniş tutuldu (1,3).

Özofagus karsinomlarında primer tümörden başka skip metastaz veya multiple lezyonlar da olabilir. Biz iki olguda skip metastaza rastladık. Birinde preoperatif olarak tanı konuldu ve rezeksiyon sınırları içerisine dahil edildi.

Skip metastazlar tümörün özofagus duvarında yayılımı sırasına lenfatiklerdeki emboli sonucu oluşmaktadır. Lamina propria, submukoza veya musküler tabakada olabilir. Ancak en sık, ilk iki bölgede görülür. Skip lezyonların ancak % 54,2'si preoperatif rutin inceleme metodları ile tespit edilebilir. Bununla birlikte skip

metastazın varlığı, prognozu kötü yönde etkiler. Literatürle uyumlu olarak, serimizde saptadığımız skip metastazlar submukozada tespit edildi. Endoskopik olarak skip metastazlar dışarıya doğru çıkıntı oluşturan, düzensiz, opak; beyaz lezyonlar şeklinde görülürler. Bazen mukozada ülserasyona ve erozyona rastlanır. Endoskopik lugol boyama ile üzerini örten epitel normal boyanır. Ancak, ülserasyon oluştuğunda ya da gerilmeye veya ödeme bağlı olarak boya almayabilir (1, 10).

Multiple lezyonlar epitelde daha alt tabakalara yayılabilir de esas olarak epitelde kaynaklanmıştır ve lugol solüsyonu ile boyanamazlar. Bizim çalışmamızda, bir olguda primer lezyondan ayrı in-situ karsinom şeklinde farklı bir lezyon tespit edildi. Bu alan lugol almıyordu (1, 11).

İde ve Endo'nun (1) 977 olguluk serisinde, 92 olguda (% 9,1) skip metastaz, 41 olguda (% 4,1) ise multiple primer lezyon saptandığı bildirilmektedir. Diğer serilerde de skip metastaz ve multiple primer lezyonların % 15-20 oranında görüldüğü belirtilmektedir. Bu nedenle özofagus kanserli olgularda bu lezyonlar endoskopist tarafından daima akılda tutulmalı ve dikkatlice araştırılmalıdır. Lugol boyama metodu, bu lezyonların tanınmasını sağlayan çok etkili bir yöntemdir (6,10).

Erken özofagus kanseri, submukozayı aşmamış ve lenf bezlerine metastaz yapmamış tümörlere denilmektedir. Son yıllara kadar literatürde erken evredeki özofagus kanserleri % 4'den daha azdı. Çin ve Japonya gibi bu tümörün çok sık bulunduğu ülkelerde, gelişmiş endoskopik incelemeler ve riskli gruplarda yapılan sitolojik taramalar ile bu oran belirgin şekilde artmıştır. Epitelial ve mukozal lezyonlarda 5 yıllık yaşam süresi % 90'a ulaşmaktadır Lenf bezi metastazı ise % 8'dir (11).

Japon literatüründe endoskopik lugol boyama yöntemi ile erken evredeki özofagus kanseri oranının % 20'yi aştığı bildirilmektedir. Lugol

boyama metodu bir tarama yöntemi değildir. Ancak, erken lezyonların tespitinde çok etkili bir yöntemdir. Endoskopik lugol boyama ile tespit edilen erken özofagus kanserli olguların % 50' si asemptomatiktir ve ancak % 40-60'ı radyolojik olarak görülebilmektedir. Genellikle bu olgular, başka bir patoloji araştırılırken (mide kanseri, gastroduodenal ülser) yapılan endoskopi sırasında saptanır. Shiozaki (12), baş-boyun kanserli 178 olgunun 9'unda yapılan endoskopik lugol boyama yöntemi ile erken özofagus kanseri tespit ettiklerini bildirmektedir (11,12,13,14,15,16,17,18,19).

Literatürde endoskopik lugol boyama metodu ile 1 cm'den küçük yüzeysel lezyonların saptandığı bildirilmektedir. Bu lezyonlara "minute cancer" adı verilmektedir. Mukozada lokalize olan bu lezyonlara peroperatif endoskopik lugol boyama eşliğinde, küratif lokal rezeksiyon deneyen merkezler vardır (1). Bizim araştırma grubunu oluşturan olgular, özofagus kanseri olarak tanısı konulmuş hastalar olduğundan, erken olguların tespiti için yapılan endoskopik lugol boyamalarından bu çalışmada bahsetmedik.

Benign ülserler ve erozyonlar malignite ile sık karışırlar. Bu lezyonlarda epitel hasar görür ve boya almaz. İyileşme döneminde rejenerasyon olurken, normal mukozadan daha kalın olur ve daha koyu boyanır. Olgularımızın birinde, özofagogastrik bileşkede ülserasyon saptadık. Ancak bu alanda Barrett özofagusu tespit edilemedi. Endoskopik lugol boyama ile Barrett özofagusu ve epitelial metaplazi alanları boyanamazlar (1, 3).

Olguların bazılarında mukozada saptanan glikojenik akan toz (hiperplazi alanları), "prickle hücrelerin hiperplazisi" ve "sellüler megalomorfizm" olarak değerlendirilir. Tümörün çevresindeki epitelin bazal membranı, reaktif olarak kalınlaşır ve yukarıda daha fazla kat oluşturur (hiperplazi). Bu alandaki hücreler proliferatif zonda sınırlı büyümüş nükleusa ve nükleole sahiptir. Epitelin diğer katlarında atipik hücre yoktur, ancak epitel kalınlığı artmıştır. Bu

hücrelerde bol miktarda glikojen granülleri bulunur. Bu nedenle mukoza normalden daha koyu boyanır (1, 3,11).

Özofageal leiomyoma olgularında mukoza normal olduğundan lugol boyama ile normal boyanır. Ancak skip metastazda olduğu gibi mukozanın gerilemesine bağlı olarak, mukoza lugol boyasını almayabilir. Bizim çalışmamızda da, leiomyoma saptanan olguların birinde mukoza boya almadı.

Tüm bu bulguların ışığı altında özofagus kanserli olgularda rutin olarak endoskopik lugol boyama uygulanmalıdır. Bununla birlikte üst gastro intestinal sistemin endoskopisi sırasında özofagusda şüpheli alan, renk değişikliği veya düzensizlik izlenirse derhal lugol boyama uygulanmalı ve boyanmayan alandan biopsi alınıp incelenmelidir. Elli yaşın üzerindeki sigara içen, alkolik erkeklerde ve diğer risk gruplarında endoskopi sırasında, yine rutin olarak, lugol boyama uygulanmalıdır. Ülkemizde endoskopistler ve cerrahlar tarafından lugol boyama yönteminin yaygın olarak uygulanması ile özofagus kanserlerinde tedavi sonuçları daha başarılı olacaktır. Özellikle erken evredeki özofagus kanserlerinin tanı yüzdesi artacak ve zamanında yapılacak uygun tedavi ile uzun yaşam süresi sağlanacaktır.

#### Kaynaklar

1. Endo M, Ide H, Itabashi M ve ark. Endoscopic staining in early diagnosis of esophageal cancer. Japon Scientific Societies Press, Tokyo Japan, First Edition 1991.
2. Mannel A. Carcinoma of the esophagus. Curr Probl Surg 19:55,1982.
3. Mori M, Adachi Y, Matsushima T ve ark. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. Am J Gastroenterol 88: 701-705,1993.
4. Ökten İ. Esophageal carcinoma - An analyses of 502 casts. In: Recent advances in management of digestive cancers. Ed: Takahashi T. Springer and Verlag, Tokyo 182-184,1993.
5. Kuwano H, Kitamura K, Baba K ve ark. Determination of the resection line in early esophageal cancer using intraoperative endoscopic examination with Lugol staining. J Surg Oncol 50:1497152,1992.



6. Postlethwait R W: Squamous celi carcinoma of the esophagus. In: Surgery of the esophagus. Ed: Postlethwait RW. Appleton-Century-Crofts, Connecticut, Second Edition 369-422,1986.
7. Sugimachi K, T Sutsui S, Kitamura K ve ark. Lugol stain for intraoperative determination of the proximal surgical margin of the esophagus. J Surg Oncol 46: 226-229,1991.
8. Kuwano H, Matsuda H, Matsuoka H, ve ark. Intra-epithelial carcinoma concomittant with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 59: 738-787,1987.
9. Soga J, Tanaka O, Sasaki K ve ark. Superficial spreading carcinoma of the esophagus. Cancer 50:1641-1645,1982.
10. Takubo K, Sasajima K, Yamashita K ve ark. Prognostic significance of intramural metastasis in patients with esophageal carcinoma. Cancer 65: 1816-1819,1990.
11. Yoshinaka H, Shimazu H, Fukumoto T ve ark. Baba M. Superficial esophageal carcinoma: A dinicopathological reiew of 59 cases. Am J Gastroenterol 86:1413-1418,1991.
12. Shiozaki H, Thara H, Kobayashi K ve ark. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in the patients with head neck cancers. Cancer 66: 2068-2071,1990.
13. Chisholm EM, Williams SR, Leung JWC ve ark. Lugol's iodine dye-enhanced endoscopy in patients with cancer of the oesophagus and head neck. Eur J Surg Oncol 18: 550-552,1992.
14. Haruma K, Tokutomi T, Tsuda T ve ark. Superficial esophageal carcinoma: a report of 27 cases in Japan. A m J Gastroenterol 86: 1723-1728,1991.
15. Missumi A, Harada K, Murakami A ve ark. Role of lugol dye endoscopy in the diagnosis of early esophageal cancer. Endoscopy 22: 12-16, 1990.
16. Nabeya K, Hanaoka K, Onozawa K ve ark. Early diagnosis of esophageal cancer. Hepatogastroenterology 37: 368-370,1990.
17. Nishizawa M, Okada T, Hosoi T ve ark. Detecting early esophageal cancers, with special reference to the intraepithelial stage. Endoscopy 16:92-94,1984.
18. Örmeci N, Ötken İ, Güngör A ve ark. Role of dye endoscopy with lugol in the diagnosis of esophageal carcinoma. in: Recent advances in management of digestive cancers. Ed: Takahashi T. Springer and Verlag, Tokyo 436-438,1993.
19. Sugimachi K, Kitamura K, Baba K ve ark. Endoscopic dianosis of early carcinoma of the esophagus using Lugol's solution. Gastrointest Endosc 38: 657-661,1992