

AKCİĞER KARSİNOMUNUN TANISINDA BRONKOSKOPİK BİYOPSİ VE BRONŞ SİTOLOJİSİNİN DEĞERİ

F. Pınar Uyar GÖÇÜN, Leyla MEMİS

ÖZ

Amaç: Akciğer karsinomu tanısında non invaziv yöntemler olan transbronşial iğne aspirasyonu (TBNA), bronkoalveoler lavaj (BAL) ve brons fırçalama sitolojileri ile bronkoskopik biyopsi tanımları, rezeksiyon materyalleri ya da klinik takip sonuçları ile kıyaslayarak tanısal doğruluklarını ve bunu etkileyen faktörleri araştırmak.

Gereç ve Yöntem: 1 Nisan 2006 – 1 Şubat 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı' na bronkoskopik biyopsi ve brons sitolojileri (TBNA, BAL, fırçalama sitolojilerinden en az 1'i) es zamanlı olarak gönderilen 64 hastanın biyopsi ve sitoloji sonuçları yeniden gözden geçirildi ve gerçek tanıları (rezeksiyon tanıları ve klinik takip sonuçları) ile karşılaştırıldı. Biyopsi ve sitoloji sonuçlarını etkileyebilecek faktörler gözden geçirildi. Hastalara ait klinik, radyolojik bilgiler hasta dosyalarından elde edildi.

Bulgular: Altmışdört hastanın 35' inde akciğer karsinomu, 29' unda ise akciğerin benign hastalıkları mevcuttu. Kanser olan 35 hastanın 28' inin biyopsi ve / veya sitoloji sonuçları akciğer karsinomu ile uyumlu iken 7' sinin tanısı yalnızca negatifti. Yirmidokuz benign olgunun ise hem sitoloji hem de biyopsi sonuçları benign olarak yorumlanmıştı. Tüm lezyonlar için bronkoskopik biyopsinin tek basına duyarlılığı % 65,71, sitolojinin tek basına duyarlılığı %51,42 iken ikisi birlikte kullanıldığında duyarlılık %84,3' lere çıkmaktaydı. Sitolojilerden TBNA, BAL ve fırçalamanın duyarlılıkları sırasıyla % 50, %18,75 ve % 56,25' di. ROC Curve analizine göre biyopsi çapı 0,4 cm olduğunda duyarlılık % 50, biyopside alınan parça sayısı 3 olduğunda duyarlılık % 83 olmaktadır.

Sonuç: Endobronşial lezyonlarda özellikle biyopsi ve fırçalama sitolojisinin duyarlılığı yüksektir. Periferik lezyonlar için fırçalamanın duyarlılığı en yüksek olup bunu biyopsi takip etmektedir. Biyopsi çapı 0,4 cm, biyopside alınan parça sayısı 3-4 olduğunda duyarlılık ve özgüllük en yüksektir.

Anahtar Kelimeler Akciğer, Karsinom, Bronkoskopik Biyopsi, Sitoloji.

THE DIAGNOSTIC VALUE OF BRONCHOSCOPIC BIOPSY AND BRONCHIAL CYTOLOGY IN LUNG CARCINOMA

ABSTRACT

Purpose: To compare the diagnostic accuracy of bronchial cytology (transbronchial needle aspiration, bronchoalveolar lavage, and bronchial brushings) and bronchial biopsy in the diagnosis of lung carcinoma and to examine the factors that have an influence on accuracy.

Materials and Methods: Both bronchoscopic biopsies and bronchial cytological materials of 64 patients sent to Gazi University Medical Faculty Pathology Department, between April 2006 and February 2007 were studied. The findings of biopsy and cytology were compared with the diagnosis of resection materials or clinical follow-up data, and factors that influenced the results were examined. Clinical and radiological data were collected from patients' files.

Results: Of the 64 patients, 35 had lung cancer and 29 had benign lung diseases. Twenty-eight of the 35 patients' biopsy and/or cytological examinations revealed carcinoma, while seven of them were reported as benign. All of the 29 patients with benign lung disease had diagnoses of benign biopsies and cytologies. The sensitivity of bronchial biopsy and bronchial cytology alone was 65.71%, and 51.42%, respectively. If they were performed together the sensitivity increased to 84.3%. The sensitivity of TBNA, BAL, and bronchial brushings was 50%, 18.75%, and 56.25% respectively. If the size of the biopsy was 0.4 cm, the sensitivity was 50%, and the number of pieces biopsied was 3, the sensitivity was 83%.

Conclusion: The sensitivity of bronchoscopic biopsy and brushing cytology are highest for endobronchial lesions. For peripheral lesions brushing cytology has the highest sensitivity, and biopsy follows it. The possibility of a correct diagnosis is highest when the biopsy size is 0.4 cm and biopsied pieces number IS 3 or 4

Key Words: Lung, Carcinoma, Bronchoscopic Biopsy, Cytology.

GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünyada en sık tanı alan ve en sık ölüme neden olan kanserdir. Sıklıkla 40 ve 70 yaşlar arasında görülür, 50 ve 60' lı yaşlarda en siktir1. Genellikle hilus civarında bronştan köken alıp santral yerleşimliyken, daha az oranda alveoler septal hücrelerden ve terminal bronşiolardan köken alır ve periferik yerleşimlidir2.

Genellikle tümörün lokal veya sistemik semptomları ve radyolojik görüntülemeadaki anormal bulgular akciğer kanseri şüphesini uyandırır. Tümör kuşkusu olduğunda tanı için seçilecek yöntem; akciğerdeki primer tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne, metastatik yayılımın olup olmadığına ve öngörülen tedavi planına göre değişir.

Spesifik tanı yöntemini seçerken ana hedefler şunlar olmalıdır: 1) Hem tanısal, hem de evreleme için yardımcı olmalıdır. 2) Hasta için gereksiz invaziv yöntemleri önleyebilmelidir3.

Balgam sitolojisi, bronkoskopik teknikler, transtorasik iğne biyopsileri ve cerrahi biyopsi (rezeksiyon) bronkojenik karsinom tanısı için uygulanan esas yöntemlerdir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) de tanı ve evreleme açısından giderek popüler olan bir araçtır3.

Bu çalışmada hastanemizde, akciğer kanseri ve diğer benign akciğer hastalıklarının tanısı için uygulanan bronkoskopik biyopsi, bronkoalveoler lavaj (BAL), transbronşial iğne aspirasyonu (TBNA) ve fırçalama sitolojilerinin doğru tanı koymadaki etkinliklerini ve doğru tanıyı etkileyebilecek faktörleri araştırdık.

MATERYAL-METOD

1 Nisan 2006 – 1 Şubat 2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Patoloji Anabilim Dalı' na Göğüs Hastalıkları AD' den eş zamanlı olarak bronkoskopik biyopsileri ve TBNA, BAL, fırçalama sitolojilerinden en az 1'i gönderilen 64 hastanın biyopsi ve sitoloji preparatları arşivden çıkartılarak 2 patolog tarafından yeniden değerlendirildi. Biyopsi ve sitoloji sonuçları hastaların rezeksiyon tanıları veya klinik takip sonuçları ile karşılaştırıldı. Biyopsi materyalleri formalinde fikse ve parafine gömülü olup 3 mikronluk kesitler hematoksilin – eozin (H&E) ile boyalıydı. Sitoloji materyallerinden fırçalama ve TBNA laboratuara lama yayılmış ve alkol ile tespitli halde gönderilmişti. Bu materyallere ait lamalar H&E ile boyalıydı. BAL materyali ise steril kaplarda sıvı olarak gönderilmişti. Laboratuarda Cytospin (Cytospin 3, Shandon, Patent no: EP: 0047840) cihazında santrifüj edildikten sonra H&E ile boyanarak değerlendirildi. Hastalara ait klinik bilgilerin tümü (yaş, cinsiyet, akciğerdeki lezyonun büyüklüğü, yerleşimi, rezeksiyon tanıları) hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların kesin tanıları klinik takipleri, laboratuvar bulguları

veya sonradan gönderilen biyopsi ya da rezeksiyon materyallerinin incelenmesi ile kondu.

Sitolojik preparatların mikroskopik değerlendirmesi sonucunda; küçük hücreli akciğer karsinomu (SCLC), küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (NSCLC), adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve atipik hücre içermeyen olarak tanı verildi. Biyopsi ve sitoloji sonuçları karşılaştırıldı ve sonuçların doğruluğunu etkileyebilecek faktörler (biyopsi çapı, biyopsi sayısı, tümör lokalizasyonu, tümör çapı) gözden geçirildi.

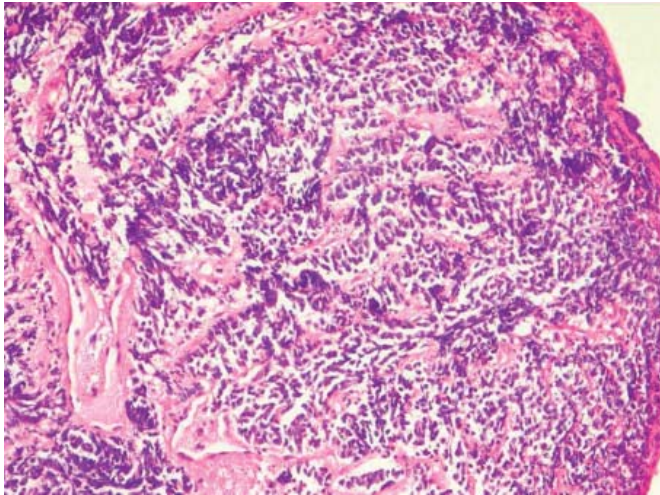
Sitoloji ve biyopsilerin tanısız açıdan negatif ve pozitif prediktif değerleri, duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı. ROC Curve analizi ile en sensitif ve spesifik biyopsi çapı ve biyopside alınan parça sayıları hesaplandı.

BULGULAR

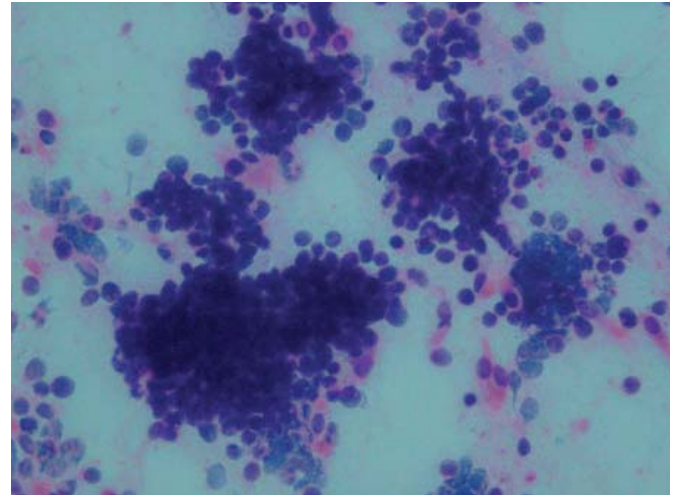
Bronkoskopik biyopsi ve sitolojileri eş zamanlı olarak gönderilen 64 hastanın 50'si (%78.1) erkek, 14'ü (%21.9) kadındı. Yaş ortalamaları 57,5 (21-79) idi. Altmışdört olgudan gönderilen ortalama biyopsi çapı 0,4 (0.1-1,5) cm, ortalama biyopsi sayısı ise 5 (1-12) idi. Altmışdört olgunun 35'inde

(%54.68) primer akciğer malignitesi mevcutken, 29'unda (%45.32) akciğerin benign hastalıkları vardı. Tümör tanısı alan 35 olgunun 32'si (%91,42) erkek, 3'ü (%8,58) kadın olup ortalama yaşları 59.65 (42-76) idi. Otuzbeş tümör olgusunun 7' si (%20) küçük hücreli akciğer karsinomu tanısı alırken (Resim 1,2), 28' i (%80) küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı aldı. Bunların 5' i adenokarsinom (Resim 3, 4), 16' sını skuamöz hücreli karsinom (Resim 5, 6), 7' si ise küçük hücreli dışı karsinom olarak rapor edildi. Otuzbeş kanserli olgunun 23' ünün (%65.71) biyopsi sonucu, 18' inin (%51.42) ise sitoloji sonucu malignite ile uyumluydu. Hem biyopsi hem de sitolojisi malign olan 13 (%37) olgu vardı. Otuzbeş olgunun 28' si santralde, 7' si periferde yerleşim gösteriyordu. Ondokuz hastanın tümör çapı ortalama 5.13 cm (1-10 cm) iken 16' sının tümör çapına ait bilgilere ulaşılamadı (Tablo 1). Kanserli olan 35 olgunun 28' inin biyopsi ve / veya sitoloji sonuçları akciğer karsinomu ile uyumlu iken 7' sinin sonucu yalnızca negatifti (Tablo 2). Yirmidokuz benign olgunun ise hem sitoloji hem de biyopsi sonuçları benign olarak yorumlanmıştı. Bu hastaların klinik takiplerinde de malignite ile uyumlu bulgu saptanmadı.

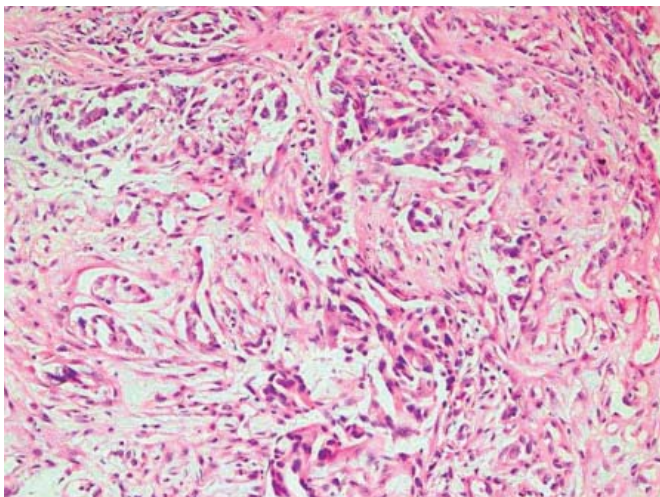
Malign ve benign lezyonların tümü için bronkoskopik biyopsinin tek başına duyarlılığı % 65.71, sitolojinin tek başına



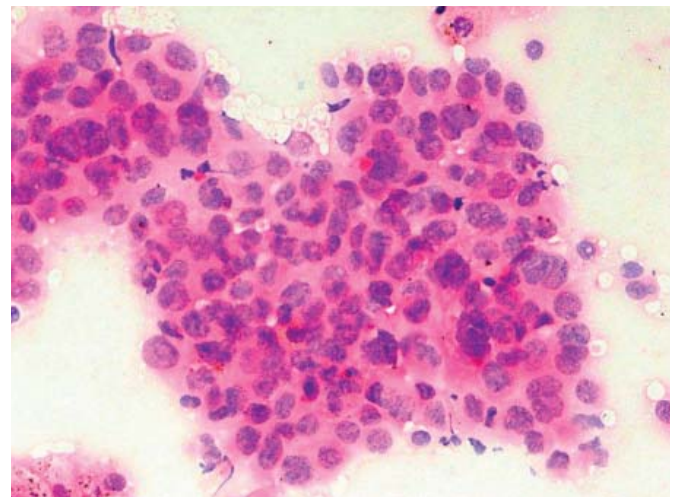
Resim 1: Küçük hücreli karsinom (H&E X200).



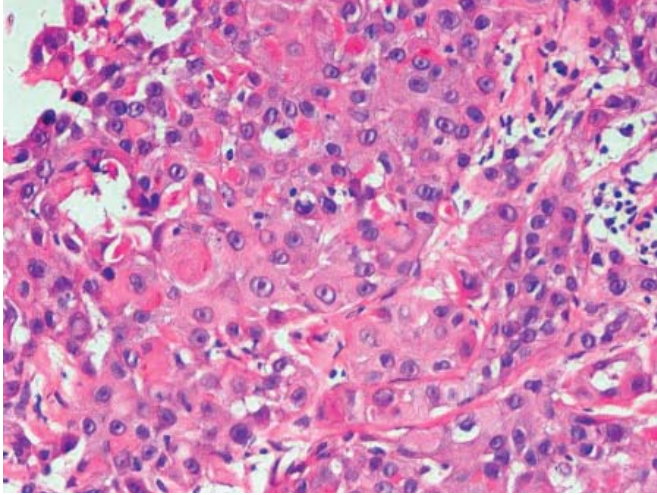
Resim 2: Küçük Hücreli Karsinom Hücreleri (H&E X400).



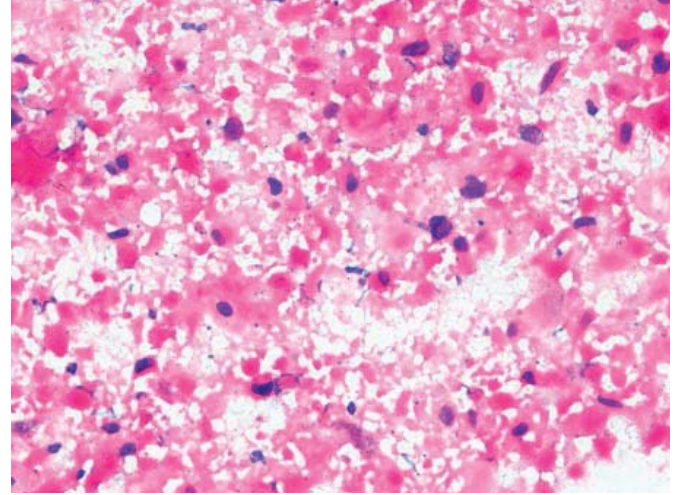
Resim 3: Akciğer adenokarsinomu (H&E X200).



Resim 4: Adenokarsinom hücreleri (H&E X400).



Resim 5: Skuamöz hücreli karsinom (H&E X200).



Resim 6: Skuamöz hücreli karsinom hücreleri (H&E X200).

duyarlılığı %51.42 iken ikisi birlikte kullanıldığında duyarlılık %84.3' lere çıkmaktaydı. Biyopsi ve sitolojinin tek başlarına pozitif prediktif değerleri % 100' dü. Biyopsinin negatif prediktif değeri % 70.73 iken sitolojinin negatif prediktif değeri %63.04 olarak hesaplandı.

Sitolojilerden TBNA, BAL ve fırçalamanın duyarlılıkları sırasıyla % 50, % 19 ve % 56 idi. Her 3' ünün de pozitif prediktif değeri % 100' dü. Negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %50, %49 ve %50 idi. ROC Curve analizine göre biyopsi çapı 0,4 cm olduğunda duyarlılık % 50, biyopsi sayısı 3 ya da 4 olduğunda duyarlılık % 83 olmaktadır.

Tablo 1: Kanser tanısı alan hastalara ait klinik, histopatolojik ve sitolojik bulgular.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tm Yeri	Tm çapı (cm)	Bx çapı (cm)	Bx Sayısı	Bx Tanısı	TBNA tanısı	BAL tanısı	Fırçalama tanısı
1	53	K	P	1	0.3	3	-	-	-	Y
2	63	E	P	3	0.1	3	AD NSCLC	AD SCC	Y	Y
3	67	E	S	10	0.6	2	SCLC	Y	SCLC	SCLC
4	49	K	S	4	0.1	1	-	Y	-	Y
5	51	E	S	?	0.9	4	SCLC	SCLC	SCLC	-
6	65	E	S	?	0.2	1	SCC	Y	-	SCC
7	52	E	S	?	0.4	4	SCC	SCC	Y	Y
8	75	E	?	?	0.3	8	-	Y	-	-
9	60	E	S	6	0.3	2	-	Y	NSCLC	Y
10	61	E	S	3	0.1	3	-	-	-	AD NSCLC
11	56	E	S	?	0.3	4	SCLC	SCLC	SCLC	Y
12	70	E	P	?	0.3	4	SCC	Y	-	SCC
13	59	E	S	6	1	7	-	Y	-	SCC
14	58	E	S	7	1	7	SCC	Y	-	Y
15	50	E	P	3	0.3	4	-	Y	-	NSCLC
16	67	E	S	6	0.5	6	-	-	-	-
17	76	E	S	8	1	12	-	-	-	-
18	66	E	S	?	0.2	6	AD SCC	Y	-	Y
19	58	E	S	?	0.3	6	AD SCC	Y	-	Y
20	67	E	P	8	0.6	2	SCC	SCC	-	Y
21	59	E	S	5	0.1	5	-	-	-	-
22	54	E	S	?	0.6	1	SCLC	Y	-	Y
23	58	E	S	5	0.7	6	SCLC	Y	-	Y
24	74	E	S	?	1	2	nekroz	Y	nekroz	Y
25	60	E	S	2	0.2	11	AD SCC	Y	Y	AD SCC
26	42	E	S	?	0.2	2	SCLC	Y	SCLC	Y
29	52	E	S	?	0.2	3	NSCLC	Y	NSCLC	Y
28	51	E	S	2	0.3	1	AD AdenoCA	Y	-	Y
29	69	K	S	8	0.2	8	SCLC	SCLC	-	SCLC
30	56	E	S	2.5	0.3	4	AD Malign tm	Y	-	Y
31	73	E	P	4	0.7	7	-	Y	-	NSCLC
32	58	E	S	?	0.4	2	AdenoCA	Y	-	Y
33	51	E	S	?	0.8	2	SCC	Y	Y	SCC
34	43	E	S	?	1.5	9	SCC	Y	-	Y
35	65	E	P	?	0.2	2	AdenoCA	-	-	Y

E: Erkek, K: Kadın, tm: Tümör, S: Santral, P: Periferik, Bx: Biyopsi, SCC: Skuamöz hücreli karsinom, SCLC: Küçük hücreli akciğer karsinomu, NSCLC: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, AD: Az diferansiyel, Y: Yapılmamış, (-): Malignite lehine bulgu saptanmadı.

Tablo 2: Kanser tanısı alan hastaların biyopsi ve sitoloji sonuçlarının karşılaştırması.

Olgu	Tümör Yeri	Tümör Çapı (cm)	Biyopsi çapı (cm)	Biyopsi Sayısı	Biyopsi Tanısı	Sitoloji tanısı	Altın standart tanı
1	P	1	0.3	3	-	-	ADENO CA
2	P	3	0.1	3	+	+	SCC
3	S	10	0.6	2	+	+	SCLC
4	S	4	0.1	1	-	-	ADENO CA
5	S	?	0.9	4	+	+	SCLC
6	S	?	0.2	1	+	+	SCC
7	S	?	0.4	4	+	+	SCC
8	?	?	0.3	8	-	-	SCC
9	S	6	0.3	2	-	+	NSCLC
10	S	3	0.1	3	-	+	NSCLC
11	S	?	0.3	4	+	+	SCLC
12	P	?	0.3	4	+	+	SCC
13	S	6	1	7	-	+	SCC
14	S	7	1	7	+	-	SCC
15	P	3	0.3	4	-	+	NSCLC
16	S	6	0.5	6	-	-	NSCLC
17	S	8	1	12	-	-	SCC
18	S	?	0.2	6	+	-	SCC
19	S	?	0.3	6	+	-	SCC
20	P	8	0.6	2	+	+	SCC
21	S	5	0.1	5	-	-	AD SCC
22	S	?	0.6	1	+	-	SCLC
23	S	5	0.7	6	+	-	SCLC
24	S	9	1	2	-	-	SCC
25	S	2	0.2	11	+	+	SCC
26	S	?	0.2	2	+	+	SCLC
29	S	?	0.2	3	+	+	NSCLC
28	S	2	0.3	1	+	-	ADENOCA
29	S	8	0.2	8	+	+	SCLC
30	S	2.5	0.3	4	+	-	NSCLC
31	P	4	0.7	7	-	+	NSCLC
32	S	?	0.4	2	+	-	ADENOCA
33	S	?	0.8	2	+	+	SCC
34	S	?	1.5	9	+	-	SCC
35	P	?	0.2	2	+	-	ADENOCA

S: Santral, P: Periferik, SCC: Skuamöz hücreli karsinom, SCLC: Küçük hücreli akciğer karsinomu, NSCLC: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, Adeno Ca: Adenokarsinom, AD: Az diferansiye, (-): Malignite bulgu saptanmadı.

Yalancı pozitif sonucumuz hiç yoktu. Yalancı negatif olgu sayımız ise 7 idi.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri tanısında kullanılabilir yöntemler tıp literatüründe yerini almıştır³. Bronş biyopsisi ve sitolojisi bu konuda oldukça yardımcı yöntemlerdir. Endobronşial lezyonlarda özellikle biyopsi ve fırçalama sitolojisinin duyarlılığının yüksek olduğu bildirilmiştir.³⁻⁴ Periferik lezyonlar için duyarlılık daha düşük olmakla birlikte fırçalama sitolojisinin duyarlılığının en yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunu transbronşial biyopsiler ve BAL takip etmektedir. İki cm. den küçük periferik lezyonlar için fleksible bronkoskopinin duyarlılığının çok düşük olduğu belirtilmiştir³.

Literatürde 35 çalışmada⁵, toplam 4507 hastada santral lezyonlar için endobronşial biyopsi, fırçalama, TBNA ve BAL'ın duyarlılıkları sırasıyla ortalama %74, %61, %56 ve %47 iken bizim çalışmamızda bu değerler sırasıyla %70.3, %54, %33 ve %18'dir.

Literatürde 36 çalışmada⁵, toplam 5742 hastanın periferik bronkojenik karsinomunun tanısında TBNA'nın duyarlılığı ortalama %65 olup en yüksektir. Bunu %57 ile transbronşial biyopsi, %54 ile fırçalama, %43 ile BAL takip etmektedir. Tüm metodların ortak duyarlılığı ise %78'dir⁵. Bizim çalışmamızda 7 periferik karsinomun 3'üne fırçalama sitolojisi uygulanmış ve 3'ünde de (%100) karsinom hücreleri görülmüştür. Yedi periferik lezyonun 4'üne TBNA yapılmış ve 2'si (%50) malignite ile uyumlu bulunmuştur. Yedi hastanın 4'ünün (%57.1) ise biyopsisi maligndir. Bu nedenle periferik lezyonların tanısı için en yardımcı yöntemin fırçalama sitolojisi olduğu görülmüştür ve duyarlılığı %100'dür. Bunu %57.1 ile transbronşial biyopsi, %17 ile TBNA takip etmektedir. Ancak BAL ile periferik lezyonların hiçbirisine tanı konulmamıştır.

Periferik lezyonların tanısında bronkoskopinin duyarlılığını en çok etkileyen faktörün lezyonun büyüklüğü olduğu bildirilmiştir. On çalışmada toplam 3835 hastanın periferik lezyonlarında bronkoskopi (fırçalama ve/veya biyopsi)'nin duyarlılığı hesaplanırken lezyonun büyüklüğü <2 cm veya >2

cm olduğu ön planda tutulmuştur. Periferde yerleşen ve çapı < 2 cm olan lezyonlar için duyarlılık %34' dür. İki cm.den büyük periferik lezyonlar için duyarlılık %63' tür5. Bizim çalışmamızda periferik ve >2 cm lezyonlar için fırçalamanın duyarlılığı %100 iken, biyopsinininki %60'dır. Ancak serimizde periferik yerleşimli tüm tümörlerin çapı bilinmediğinden bu konuda doğru yorum yapmak mümkün değildir. İki cm'den küçük olan tek vakanın hem biyopsisi, hem de sitolojisi negatiftir.

Literatürde de bizim bulgularımıza benzer şekilde yalancı pozitif tanı oldukça nadirdir3.

Yalancı negatif tanı alan 7 olgunun biyopsi ve sitoloji preparatları tekrar değerlendirildiğinde malignite lehine bulgu olmadığı tekrar görülmüştür. Yalancı negatifliğin nedeninin, tümör çapı ve yerleşiminden bağımsız olarak örnekleme hatasına bağlı olabileceği akla gelmektedir.

Çalışmamızda biyopsi çapı ve sayısının duyarlılık ve özgüllük ile alakalı olduğu görülmüştür. Biyopsi çapı 0.4 cm olduğunda duyarlılık %50, özgüllük %67 olmaktadır. Ancak daha büyük çaplı biyopsilerde duyarlılıkta artış saptanmamıştır. Benzer şekilde biyopside alınan parça sayısı 3 ya da 4 olduğunda duyarlılık %83 iken, özgüllük %67 civarındadır. Alınan parça sayısının daha fazla oluşu duyarlılığı artırmamaktadır. Literatürde Popovich ve arkadaşlarının bir çalışmasında trans-bronşial biyopsi örnek sayısının önemli olduğu bildirilmiştir. Tek örnek alındığında duyarlılık %45 iken, 6 örnek alındığında %70' dir6.

Sonuç olarak endobronşial lezyonlarda özellikle biyopsi ve fırçalama sitolojisinin duyarlılığı yüksektir.

Periferik lezyonlar için biyopsi, fırçalama ve TBNA' nın duyarlılıkları BAL' a göre daha yüksektir.

Sitoloji veya biyopsiyi tek başına kullanmaktansa, ikisinin birlikte kullanımını malign tümör ve benign hastalıkların tanısında duyarlılığı artırmaktadır.

Biyopsi çapı ve alınan örnek sayısının duyarlılığa etkisi vardır. Bu konuda kesin değerlerin saptanması için daha çok hasta üzerinde araştırma yapılmalıdır.

Yazışma Adresi

F. Pınar Göçün

G.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji A.D. Beşevler - Ankara

Tel: 0312 202 54 89

E-posta: uyarpinar@yahoo.com

KAYNAKLAR

- 1- Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th Edition. In Husain AN, Kumar V: Lung Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 2005, Chapter 15, Page: 757.
- 2- Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th Edition. In Husain AN, Kumar V: Lung Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 2005, Chapter 15, Page: 759.
- 3- Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer: Summary of Published Evidence. Chest 2003; 123: 115-128.
- 4- Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of Lung Cancer: The Guidelines. Chest 2003; 123: 129-136.
- 5- Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition).Chest 2007; Sep; 132(3 Suppl): 131S-148S.
- 6- Popovich J Jr, Kvale PA, Eichenhorn MS, et al. Diagnostic Accuracy of Multiple Biopsies From Flexible Fiberoptic Bronchoscopy. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 521-523