

SANTRAL VE PERİFERİK YERLEŞİMLİ BRONŞ KANSERLERİNDE BRONKOSKOPİK BİOPSİ VE BRONŞİAL FIRÇALAMANIN TANI DEĞERİ

THE VALUE OF BRONCHOSCOPIC BIOPSY AND BRONCHIAL BRUSHING IN THE DIAGNOSIS OF CENTRAL AND PERIPHERAL BRONCHOGENIC CARCINOMA

Dr. Bülent TUTLUOĞLU, Dr. Sibel ATIŞ, Dr. Banu SALEPÇİ, Dr. Sezgin BİLDİK, Dr. Tamer OKAY, Dr. Ilgaz DOĞUSOY

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Adres: Dr. Bülent TUTLUOĞLU, Hasırsıbaşı Cad. Süleymanpaşa sok. Köprülü Apt.No:56/6, Kadıköy / İSTANBUL

e-mail: bulentt@bilcomer.com.tr

Özet

Bu çalışmada, santral ve periferik bronş kanserlerinde bronkoskopik forseps biopsi ve bronşial fırçalamanın tanı değerini araştırıldı. Çalışmaya akciğer kanseri ön tanılı 88 hasta ve kanser dışı nedenlerle bronkoskopi yapılan 55 hasta alındı. Hastalar, PA akciğer grafileri ve bilgisayarlı tomografilerindeki lezyonun yerleşimine göre santral ve periferik olarak ayrıldı. Tüm hastalara fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile biyopsi ve fırçalama işlemi ve bronkoskopi ile tanı konamayan hastalara bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Kanserli hastaların yaş ortalaması 59.3 ± 9.2 idi. Radyolojik değerlendirmeye göre hastaların 56'sı santral (%63.6), 32'si (%36.4) periferik lezyona sahipti. Patolojik inceleme sonucunda 39'u epidermoid, 15'i adeno, 16'sı küçük hücreli, 2'si büyük hücreli karsinom, 16'sı da nonsmall cell karsinom olarak değerlendirildi. Hastaların 57'sinde (%64.8) bronkoskopik biopsi, 59'unda (%67) bronşial fırçalama pozitif sonuç verdi. Bu yöntemler kombine edildiğinde pozitif tanı oranı % 89.7 bulundu. Bronşial fırça yöntemi santral tümörlerin % 67.8'inde, periferik tümörlerin %65.6'sında pozitif sonuç verdi. Bronkoskopik biopsi ise santral tümörlerin % 78.5'inde, periferik tümörlerin %40'ında pozitif idi. İstatistiksel olarak, santral ve periferik malignitelere biopsi ve fırçanın tanı koymada birbirine üstünlüğü bulunmadı. Bronşial fırçalamanın santral lezyonlarda duyarlılığı %68, periferik lezyonlarda %65 bulundu. Bronkoskopik forseps biopsinin ise santral lezyonlarda duyarlılığı %78 iken periferik lezyonlarda %41 idi. Sonuç olarak, lezyon ister santral ister periferik yerleşimli olsun, bronş kanserlerinde daha yüksek tanı oranları elde etmek için bronkoskopi sırasında bronkoskopik biopsi ve bronşial fırçalama yöntemlerinin birlikte kullanılmasının tanı olasılığını artırdığını düşündük.

Anahtar Kelimeler: Bronş kanseri, bronkoskopi, bronkoskopik biopsi, bronkoskopik fırçalama

Summary

In this prospective study, we investigated the value of bronchoscopic biopsy and bronchial brushing in the diagnosis of central and peripheral bronchogenic carcinoma. A total of 88 patients with bronchogenic carcinoma and 55 patients who were undergone bronchoscopy for the diagnosis of other diseases apart from malignancy, included in the study. Malignancy patients were divided into two groups as central and

peripheric according to the radiologic findings of x- chest ray and computed tomography. Then, bronchial brushing and forceps biopsy were performed through a fiberoptic bronchoscope. Patients who were not diagnosed with bronchoscopic procedures were performed transthoracic fine-needle aspiration biopsy. The mean age of patients was 59.3 ± 9.2 . 56 (63.6%) patients had a central lesion and 32 (36.4%) had a peripheral lesion. Pathologic examination showed 39 epidermoid cancer, 15 adenocancer, 16 small cell, 2 large cell and 16 nonsmall cell carcinoma. 57 (64.8%) patients showed positive results on forceps biopsy and 59 (67%) on brushing. A combination of the two techniques gives a positive result of 89.7%. Bronchial brushing yielded positive results in 67.8% of central tumours and in 65.6 % peripheral tumours. Yield of forceps biopsy was 78.5% in central tumours and 40 % in peripheral tumours. We didn't find any statistical difference between the forceps biopsy and brushing in the diagnosis of central and peripheral tumours. Bronchial brushing showed a sensitivity of 68 % in central tumours and of 65 % in peripheral tumours. Forceps biopsy showed a sensitivity of 78% in central tumours and of 41 % in peripheral tumours. As a result we thought that bronchial brushing and forceps biopsy should be done together with routine bronchoscopy to obtain higher diagnostic yield in central and peripheral bronchogenic carcinoma.

Keywords: Bronchial carcinoma, broncoscopy, bronchoscopic biopsy, bronchoscopic brushing

Giriş

Akciğer kanserlerinin erken tanısında ve evrelendirilmesinde bronkoskopik incelemenin değeri bilinmektedir. Histolojik ve sitolojik inceleme için materyal alınmasına olanak sağlaması fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB), bronş kanseri tanısında en kullanışlı invaziv teknik yapmıştır. Bronkoskopik metotlarla bronş kanserlerinin %60-90'ına tanı konulabilmektedir. Günümüzde bronkoskop ile uygulanabilen tanı yöntemleri endobronşial forseps biopsi, bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, bronşial fırçalama ve transbronşial iğne aspirasyonudur. Bronş kanseri tanısında birden fazla bronkoskopik yöntemin aynı anda uygulanmasının tanı verimliliğini artırdığı bildirilmektedir [1-5]. Bronkoskopi uygulaması sırasında, bronkoskopist bazen endobronşial olarak net görünen bir lezyon varlığında sadece forseps biopsi uygulamakla yetinmekte, diğer tekniklerin kullanımını gereksiz görmektedir. Böyle bir durumda özellikle tümörün nekroze

olan kısımlarından örnekleme yapılması durumunda tanıya ulaşılammakta ve bronkoskopik incelemenin tekrarlanması gereği doğmaktadır [2,6].

Bu prospektif çalışmada, santral ve periferik yerleşimli bronş kanserlerinde hücre tipi, lokalizasyon ve fleksibl fiberoptik bronkoskopinin (FOB) iki önemli prosedürü olan forseps biopsi ve bronşial fırçalamanın tanı değerleri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, prospektif olarak Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği ve Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahi Merkezinde akciğer kanseri ön tanısı ile yatan 88 ve kanser dışı nedenlerle bronkoskopi yapılan 55 hasta alındı. Bu hastaların 27 tanesine tüberküloz şüphesi, 11 tanesine hemoptizi, 10'una sarkoidoz, 7'sine ise bronşektazi nedeniyle bronkoskopi yapıldı. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp, klinik muayeneleri yapıldıktan sonra, akciğer grafileri ve bilgisayarlı tomografileri çekilerek, radyolojik olarak lezyonun yerleşimine göre santral ve periferik olarak iki gruba ayrıldılar. Hastalar bu şekilde belirlendikten sonra endobronşial inceleme, biyopsi ve fırça işlemi uygulanmak üzere bronkoskopi planlandı. Bronkoskopi öncesi hastaların akciğer fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları, kanama pıhtılaşma zamanı ve EKG tetkikleri yapıldı. Bronkoskopi öncesi hastaların yazılı onayları alındı. Bronkoskopi planlanmış hastalara bir gece önceden sedasyon amacıyla intramusküler diazem yapıldı ve hastaların aç kalması söylendi. Bronkoskopi başlamadan 30 dakika önce sekresyonu azaltmak ve vazovagal refleksi inhibe etmek için subkutan 1 ampul atropin sülfat uygulanarak, %2'lik aritmal ile lokal anestezi yapıldı. Sonra hastalar sırtüstü yatırılarak içine 10 mg diazepam eklenmiş 150 cc'lik serum fizyolojik ile damar yolu açıldı. Nazal oksijen inhalasyonu verildi. Transnazal yoldan Olympus CLV-U20 model fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile kord vokaller geçilerek trakea ve bronşlara girildi. Endobronşial lezyon olan yerden biyopsi ve fırçalama işlemi yapıldı. Endobronşial lezyon yoksa toraks bilgisayarlı tomografisinde tespit edilen yerden biyopsi ve fırçalama yapıldı. Ayrıca cerrahi şansı olduğu düşünülen hastalardan cerrahi sınır biyopsisi yapıldı. Alınan parçalar değerlendirilmek üzere patoloji laboratuvarına gönderildi. Bronkoskopi sonucu tanı konamayan hastalara ise radyoloji bölümünde bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı.

İstatistiksel Analizler

Bronkoskopik biopsi ve fırça yöntemlerinin duyarlık, özgüllük ve tanı verimliliği standart metotlarla hesaplandı. Bu iki yöntemin tanı üstünlüklerini karşılaştırmak için bilgisayarda İNSTAT2 programı kullanılarak ki-kare testi uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan kanserli hastaların 7'si (%8) kadın, 81'i (%82) erkek idi. Diğer grubun ise 11'i kadın 44'ü erkekti. Kanserli olguların yaş ortalaması 59.3±9.2, kanser dışı olguların yaş ortalamaları 47.1±10.3 idi. Erkek olguların 76'sında, kadın olguların 2'sinde sigara içme öyküsü mevcuttu. Radyolojik değerlendirmeye göre hastaların 56'sı santral (%63.6), 32'si (%36.4) periferik lezyona sahipti. Patolojik inceleme sonucunda hastaların 39'u epidermoid karsinom, 15'i adenokarsinom, 16'sı küçük hücreli, 2'si büyük hücreli karsinom olarak değerlendirilirken, 16 hastada tip ayırımı yapılmayarak nonsmall cell karsinom olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda epidermoid karsinom en sık rastlanan kanser türü olma özelliğini korurken daha çok santral yerleşimli olarak yerleştiği tespit edildi. Küçük hücreli karsinomların büyük çoğunluğu santral yerleşimli iken, adenokarsinomların büyük çoğunluğu periferik yerleşimli idi (Tablo 1 ve 2).

Lezyonların 54 tanesi sağ akciğer lokalizasyonlu (%61.4), 34

Histolojik tip	N	%
Epidermoid	27	48.2
Küçük hücreli	14	25
Adenoca	5	8.9
Nonsmall cell ca	10	17.8

Tablo 1: Santral lezyonlarda hücre tipine göre dağılımı

Histolojik tip	N	%
Epidermoid	12	37.5
Küçük hücreli	2	6.2
Adenoca	10	31.2
Nonsmall cell ca	6	18.7
Büyük hücreli ca	2	6.2

Tablo 2: Periferik lezyonlarda hücre tipine göre dağılımı

tanesi sol akciğer lokalizasyonlu (%38.6) idi.

Tablo 3' de bronkoskopik işlemlerle elde edilen pozitif tanı oranları özetlenmiştir.

88 hastanın 57'sinde (%64.8) bronkoskopik biopsi pozitif

	Santral tümör (n=56)		Periferik Tümör (n=32)		Total (n=88)	
	n	%	n	%	n	%
Forseps biopsi	44	78.5	13	40	57	64.8
Bronşial fırçalama	38	67.8	21	65.6	59	67
Forseps biopsi + Bronşial fırçalama	55	98.2	24	75	79	89.7

Tablo 3: Bronkoskopik işlemlerle elde edilen pozitif tanı oranları

sonuç verirken, 59'unda (%67) bronşial fırça pozitif sonuç verdi. Bronkoskopik biopsi ve bronşial fırça yöntemleri kombine edildiğinde pozitif tanı oranı % 89.7 bulundu. 9 hastaya bronkoskopik yöntemlerle tanı konulamadı, ancak bu hastalara uygulanan TTİAB sonucunda tanı kondu.

Bronşial fırça yöntemi santral tümörlerin % 67.8'inde, periferik tümörlerin %65.6'sında pozitif sonuç verdi. Bronkoskopik biopsi ise santral tümörlerin % 78.5'inde, periferik tümörlerin %40'ında pozitif sonuç verdi. Bu yöntemler kombine edildiğinde tanı oranları, santral yerleşimli tümörlerde %98.2'ye, periferik tümörlerde % 75'e yükseldi.

Santral ve periferik lezyonlarda biopsi ve fırça yöntemlerinin tanı üstünlüklerini karşılaştırmak için ki-kare testi uygulandı. Santral lezyonlarda $X^2 = 1.13$, $p=0.28$ (OR=1.73, %95 CI= 0.74 - 4.06); periferik lezyonlarda $X^2 = 3.07$, $p=0.08$ (OR=0.35, %95 CI= 0.13 - 0.98); genel toplamda $X^2 = 0.025$, $p=0.87$ (OR=0.90, %95 CI= 0.48 - 1.68) bulundu.

İstatistiksel olarak, santral ve periferik lezyonlarda biopsi ve

	Santral tümörler				Periferik tümörler				Toplam			
	Duy.	Özg.	+pred.	-pred.	Duy.	Özg.	+pred.	-pred.	Duy.	Özg.	+pred.	-pred.
Biopsi	78	100	100	82	41	100	100	74	65	100	100	64
Fırça	68	100	100	75	65	100	100	83	67	100	100	65
Biopsi + Fırça	98	100	100	98	75	100	100	87	90	100	100	83

Tablo 4: Bronkoskopik biopsi ve fırçalama yöntemlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri (%)

fırçanın bronş kanseri tanısı koymada birbirine üstünlüğü bulunmadı.

Bronşial fırçalamanın santral lezyonlarda duyarlılığı %68, özgüllüğü %100, periferik lezyonlarda duyarlılığı %65, özgüllüğü %100, tüm vakalar göz önüne alındığında duyarlılığı %65, özgüllüğü %100 bulundu. Bronkoskopik forseps biopsinin ise santral lezyonlarda duyarlılığı %78, özgüllüğü %100, periferik lezyonlarda duyarlılığı %41, özgüllüğü %100, tüm vakalar göz önüne alındığında duyarlılığı %65, özgüllüğü %100 olarak bulundu (Tablo 4).

Kanser dışı nedenlerle bronkoskopi yapılan hastaların hiçbirinde gerek biopsi gerek fırçalama ile maligniteyi düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Tartışma

Bronşial fırçalama ve forseps biopsi bronş karsinomu tanısında değeri yüksek olarak bildirilmiş bronkoskopik tanı yöntemleridir. Fırça daha geniş alandan hücreler topladığından dolayı, forseps biopsiden daha yüksek teşhis verimliliği olduğuna inanılır. Fırçalama ile akciğer kanserlerinde tanı oranı değişik serilerde %75 ile 97 arasında değişmektedir [1,2,7-10]. Bunun yanında bronşial fırçalamanın özellikle forseps biopsi ile birlikte kullanıldığında tanı oranının belirgin olarak arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [1,8,9,11,12].

Matsuda ve arkadaşlarının 443 hastada yaptıkları bir çalışmada fırçalama ile biopsiye göre daha yüksek verimlilik elde edilmiş, hastaların %89'unda fırçalama ile %64.8'inde ise biopsi ile pozitif sonuç elde edilmiş, bu iki tekniğin kombinasyonunda ise pozitif tanı oranı %93.7'ye ulaşmıştır [8]. Popp W ve ark. ise forseps biopsi ile fırçalama daha yüksek pozitiflik elde ettiklerini bildirmişlerdir [10]. Kıyan ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada forseps biopsi ile kesin histopatolojik tanı alan hastaların %75'inde bronşial fırçalama ile pozitif tanı elde edildiğini bildirmişlerdir [6]. Chopra ve ark., her ne kadar floroskopik yöntemle periferik lezyonlarda bronşial fırça ile daha yüksek pozitif sonuç elde etselerde, tüm bronkoskopik tanı yöntemleri içinde bronşial fırçalama ve biopsi kombinasyonunda en yüksek tanı oranı elde ettiklerini (%67) yayınlamışlardır [9].

Çalışmamızda forseps biopsi ve fırçalama ile pozitif sonuç elde etme oranları birbirine yakın olmakla birlikte fırçada biraz daha yüksek bulundu. Bunun yanında bronkoskopik biopsi ve bronşial fırça yöntemleri kombine edildiğinde pozitiflik oranı belirgin olarak arttı.

Akiğer tümörlerinde lezyonun anatomik yerleşimi ile bronkoskopik tanı yöntemlerinin diagnostik değeri arasında ilişki olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmektedir [1,5,9,10,13-15].

Buccheri, forseps biopsiyi santral yerleşen tümörlerde daha diagnostik bulmuştur. Buna karşın fırça biopsisi ve bronşial

yıkamanın periferik lezyonlarda daha tanısız olduğunu yayınlamıştır [13]. Solomon çalışmasında fırça biopsisinin periferik lezyonlarda daha tanısız olduğunu bulmuştur [14]. Popp W, santral lezyonlarda biopsi ile %92.2, fırça ile %78.8, periferik lezyonlarda ise biopsi ile %80.5, fırça ile %82.8 oranında pozitif sonuç bulmuştur [10]. Yılmaz A ve arkadaşları, 407 akciğer kanseri olgusunu retrospektif olarak incelemişler ve forseps biopsiyi santral lezyonlarda, fırça biopsisini ise periferik lezyonlarda daha diagnostik bulduklarını bildirmişlerdir [15]. Popovich, 46 hastada yaptıkları bir çalışmada, forseps biopsiler ve fırçalamanın birlikte kullanımında santral tümörlerde %96, periferik tümörlerde %75 oranında pozitif tanı elde ettiklerini yayınlamıştır [1].

Çalışmamızda bronşial fırçalama yöntemi santral tümörlerin %67.8'inde, periferik tümörlerin %65.6'sında pozitif sonuç verirken bronkoskopik biopsi santral tümörlerin %78.5'inde, periferik tümörlerin %40'ında pozitif sonuç verdi. Biz de literatürdeki çalışmaların pek çoğu ile uyumlu olarak forseps biopsi tanı yüzdesini periferik akciğer tümörlerinde daha düşük bulduk. Bunun yanında iki yöntemin kombinasyonunda pozitif tanı oranımız, santral yerleşimli tümörlerde %98.2'ye, periferik tümörlerde %75'e çıktı.

Popp W, tekrarlanan fırçalama yönteminin sensitivitesinin %89.6'lara çıktığını, ancak bronkoskopi ile görülmeyen periferik lezyonlarda fırça biopsisinin sensitivitesinin biraz daha düşük olduğunu bildirmişlerdir [16]. Truong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bronşial fırçalamanın sensitivitesini tüm akciğer kanserleri için %77, periferik lezyonlarda ise %80 olarak bulmuşlardır [17]. Saita, bronşial fırçalamanın biopsiye göre daha yüksek sensitivitesi olduğunu bildirmişlerdir [11].

Çalışmamızda tüm vakalar göz önüne alındığında forseps biopsi ve bronşial fırçalama yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüğü birbirine yakın bulunurken, periferik tümörlerde bronşial fırçalamanın duyarlılığı, santral tümörlerde de forseps biopsinin duyarlılığı daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda ayrıca lezyonun yerleşimi ile histolojik tip arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, literatürle uyumlu olarak epidermoid karsinomun en sık rastlanan kanser türü olma özelliğini koruduğunu ve daha çok santral yerleşimli olarak yerleştiğini tespit ettik. Bunun yanında küçük hücreli karsinomların büyük çoğunluğu santral yerleşimli iken, adenokarsinomların büyük çoğunluğu periferik yerleşimli idi. Literatürde de epidermoid karsinomun en sık rastlanan histolojik tip olduğu ve sıklıkla santral lokalizasyonda yerleştiği, buna karşın adenokarsinomun sıklıkla periferik yerleştiği bilinmektedir [13,15,18,19].

Sonuç olarak, lezyon ister santral ister periferik yerleşimli olsun, bronş kanserlerinde daha yüksek tanı oranları elde etmek için mümkün olan her vakada bronkoskopi sırasında bronkoskopik biopsi ve bronşial fırçalama yöntemlerinin birlikte kullanılması gerektiğini düşündük.

Kaynaklar

1. Popovich J Jr, Kvale PA, Eichenhorn MS, et al: Diagnostic accuracy of multipl biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:521-3.
2. Tetikkurt C: Bronkoskopik Tanı Yöntemleri. Bölüm 5. *Fiberoptik bronkoskopi*. 1996;51-8.
3. Mark WHF, Johnston IDHA, Hetzel MR: Value of washing and brushing at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 1990; 45:373-6.
4. Şimşek C, Numanoğlu N: Akciğer Kanserlerinde Bronkoskopi: Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, Akciğer Kanseri Özel Sayısı, 1995;15:403-6.
5. Gasparani S: Bronchoscopic biopsy techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:392-8.
6. Kıyan E, Arseven O, Ece T, et al: Bronkoskopik İşlemlerin Santral Bronş Kanserinin Tanısındaki Katkılarının Karşılaştırılması. 20.Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı, 1995;130-3.
7. Wang K, Britt JE: Needle brush in the diagnosis of lung mass or nodule. Through flexible bronchoscopy. *Chest* 1991; 100:1148-50.
8. Matsuda M, Horai T, Nakamura S, et al: Bronchial brushing and bronchial biopsy: comparison of diagnostic accuracy and cell typing reliability in lung cancer. *Thorax* 1986; 41:475-8.
9. Chopra SK, Genovesi MG, Simmons DH, et al: Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer comparison of pre-and post-bronchoscopy sputa, washings, brushings and biopsies. *Acta Cytol* 1977; 21:524-7.
10. Popp W, Rauscher H, Ristschka L, et al: Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with fiberoptic flexible bronchoscopy. *Cancer* 1991;67:72-5.
11. Saita S, Tanzillo A, Riscica C, et al: Bronchial brushing and biopsy: a comparative evaluation in diagnosing visible bronchial lesions. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:270-2.
12. Wong PC, Lee J, Lam FM, et al: Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:394-8.
13. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS: Diagnostic, morphologic and histologic correlates in bronchologic carcinoma. *Chest* 1991;99:809-14.
14. Solomon DA, Solliday NH, Gracey DR: Cytology in fiberoptic bronchoscopy: Comparison of bronchial brushing, washing and post-bronchoscopy sputum. *Chest* 1974;65:616-9.
15. Yılmaz A, Karagöz T, Baran R et al: Fiberoptik Bronkoskopi ile Tanı Konulan Akciğer Kanseri Olgularında Morfolojik, Anatomik ve Histopatolojik Korelasyon. 20.Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı, 1995;123-9.
16. Popp W, Merkle M, Schreiber B, et al: How much brushing is enough for the diagnosis of lung tumors?. *Cancer* 1992;70:2278-80.
17. Truong LD, Underwood RD, Greenberg SD, et al: Diagnosis and typing of lung carcinomas by cytopathologic methods. A review of 108 cases. *Acta Cytol* 1985; 29:379-84.
18. Piaton E, Ravigneax GH, Saugier B, et al: Prospective study of combined use of bronchial aspirates and biopsy specimens in diagnosis and typing of centrally located lung tumors. *BMJ* 1995;310:624-7.
19. Bulay O: Akciğer Kanseri Patolojisi: Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, Akciğer Kanseri Özel Sayısı, 1995;15:365-73.