

Akciğer Tümörlerinde Ameliyat Öncesi İnvazif Tanı Yöntemlerinin Hücre Tipini Belirlemedeki Doğruluğu

Erdoğan Çetinkaya, Pınar Yıldız, Akif Turna, Recep Dodurgalı, Nur Ürer, Atilla Gürses, Veysel Yılmaz

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Primer akciğer kanserinin hücre tipinin belirlenmesi, tedavi planlanması ve prognoz açısından önemlidir. Bu bilgi ışığında, kliniğimizde akciğer tümörü tanısı ile ameliyat edilen olgularda, cerrahi öncesi tanı yöntemleri ile elde edilen sitolojik ve/veya histolojik hücre tipi ile cerrahi sonrası belirlenen hücre tipi arasındaki uyumun değerlendirilmesi amaçlandı. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1994-2000 yıllarında akciğer tümörü tanısıyla ameliyat edilen 162 olgunun ameliyat öncesi tanılarıyla cerrahi piyese ait son histopatolojik tanıları geriye dönük olarak incelendi. Altmış dört olguda bronş lavajı, 81 olguda bronş biyopsisi, 31 olguda transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve 52 olguda ise transtoraksik iğne aspirasyonu (TTİA) ile tanısal materyal elde edildi. TBİA ve bronş biyopsisi hücre uyumu açısından en başarılı tanı yöntemleriydi (sırasıyla Kappa=0.90, 0.84). Bu uyum diğer tanı yöntemlerine göre anlamlıydı. En az uyum TTİA tanı yöntemindeydi (Kappa=0.45). Tüm tanı yöntemleri bütün olarak değerlendirildiğinde, iyi derecede ameliyat öncesi ve sonrası hücre uyumu saptandı (Kappa=0.70). Adeno ve epidermoid kanserlerde birbirlerine yakın oranlarda uyum gösteriyordu (sırasıyla Kappa= 0.76, 0.71). En fazla uyumsuzluk ise adenoskuamöz ve büyük hücreli karsinomdaydı.

Anahtar sözcükler: akciğer kanseri, bronkoskopi, bronş lavajı, bronş biyopsisi, TBİA, TTİA

Toraks Dergisi, 2002;3(3):284-288

ABSTRACT

The Accuracy of Preoperative Invasive Diagnostic Procedures in Determining the Cell Type of Lung Tumors

The identification of histologic type of a non-small-cell lung cancer plays a pivotal role in prediction of prognosis and planning of appropriate therapy. In the light of this principal, we aimed to compare the preoperative clinical diagnosis obtained by using preoperative diagnostic (cytologic and/or histologic) interventions with final postoperative histologic types. Pre-operative and post-operative histologic diagnoses of lung tumors in one-hundred-sixty-two patients who admitted to Yedikule Chest Disease and Thoracic Surgery Hospital between 1994 and 2000 were retrospectively reviewed. Diagnostic specimens were obtained using bronchial lavage in 64 patients, bronchial biopsy in 81 patients, transbronchial needle aspiration (TBNA) in 31 patients and transthoracic needle aspiration (TTNA) in 52 patients. TBNA and bronchial biopsy have been found to be most successful methods which showed the strongest correlation (Kappa values are 0.90 and 0.84 respectively). This correlation was found to be more prominent comparing the other diagnostic methods. The weakest correlation was obtained by using TTNA (Kappa: 0.45). When evaluating all the diagnostic methods used in the study, the preoperative diagnostic types and postoperative final histologies was found to be correlated (Kappa:0.70). The correlations were found to be similar in patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma (Kappa:0.76 and 0.71 respectively). Adenosquamous carcinoma and large-cell carcinoma showed the weakest correlation comparing preoperative and postoperative types.

Key words: lung cancer, bronchoscopy, bronchial lavage, bronchial biopsy, TBNA, TTNA

GİRİŞ

Klinik ve tedavi açısından, primer akciğer kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. KHAK'ların tedavisi, olguların büyük çoğunluğunda kemoterapi kombinasyonlarıyla yapılmaktadır [1]. Hastalık çok sınırlı (evre I) ise cerrahi tedavi uygulanabilmektedir [2-4]. Olguların büyük çoğunluğunda kemoterapiyle tedaviye yanıt alınıp sağkalımın uzatılmasına karşın, şifa şansı oldukça düşüktür [5]. KHDAK'lılarda ise metastatik hastalık saptanmayan olguların büyük çoğunluğunda cerrahi tedaviyle şifa şansı sağlanmaktadır. KHDAK'lıların altgrupları arasında da, prognoz ve yayımları açısından farklılıklar vardır. Epidermoid kanserlerin adenokanserlerden daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir [6]. Adenokanser ve büyük hücreli kanserler, epidermoid kanserlere göre daha sık beyin metastazı yapar. Bu nedenle, birçok araştırmacı da adenokanser ve büyük hücreli kanserler için ameliyat öncesi sistemik taramanın rutin olarak yapılmasını önermektedir [6-9]. Bunlardan dolayı, primer akciğer kanserinin hücre tipinin belirlenmesi, tedavi planlanması ve prognozu açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda akciğer tümörü tanısı ile ameliyat edilen olgularda, cerrahi öncesi tanı yöntemleri ile elde edilen sitolojik ve/veya histolojik hücre tipi ile cerrahi sonrası belirlenen hücre tipi arasındaki uyumun değerlendirilmesi ve tek tek tanı yöntemlerine göre hücre tipi uyumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1994-2000 yıllarında akciğer tümörü tanısıyla ameliyat edilen 162 olgu geriye dönük olarak incelendi. Balgam sitolojisi, bronş biyopsisi (BB),

transbronşiyal ya da endobronşiyal iğne aspirasyonu, bronş lavajı (BL) ve toraks bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtoraksik iğne aspirasyonu gibi tanı yöntemlerinden biri ya da birkaçı kullanılarak akciğer tümörü tanısı konulan olgularda, ameliyat öncesi ve sonrası hücre tipleri karşılaştırıldı. TTİA, bilgisayarlı tomografi eşliğinde, 20-22 gauge "disposable" spinal iğnelere kullanılarak yapıldı. Fiberoptik bronkoskopi, Olympus BF 20- 30 modelleri ve TBİA için 22 gauge 1 cm uzunluğunda "disposable" Olympus NA-2 C marka aspirasyon iğneleri kullanıldı. Sitolojik/histolojik materyaller, biri hastanemizde, diğeri başka hastanede çalışan, akciğer kanserleri konusunda deneyimli iki patolog tarafından incelendi. Patolojik materyallerin değerlendirilmesinde WHO tümör sınıflandırılması kullanıldı [10]. Materyallerin tümünde diferansiyasyon belirtilmediği için diferansiyasyonlar değerlendirmeye alınmadı.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel değerlendirmeler, "SPSS for Windows 10.05" ve "Unistat 5.0" paket programları kullanılarak yapıldı. Tüm grupta cerrahi öncesi tanı yöntemleri ile elde edilen sitolojik ve/veya histolojik hücre tipi ile cerrahi sonrası belirlenen hücre tipi arasındaki uyum değerlendirildi ve tek tek tanı yöntemlerine göre hücre tipi uyumu ayrıca hesaplandı. Ameliyat öncesi ve sonrası hücre tipi uyumunu değerlendirmek için Kappa katsayısı (Kappa) uyum istatistiği kullanıldı. Kappa değeri 0.20'den düşük ise uyum en kötü, 0.21 ile 0.40 arasında ise kötü, 0.41 ile 0.60 arasında ise orta derecede, 0.61 ile 0.80 arasında ise iyi derecede, 0.80'den daha yüksek ise çok iyi derecede şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Yüz altmış iki olgunun 150'si erkek (%93), 12'si kadın (%7) olup yaş ortalaması 56±11 yıl (16-75) idi. Altmış dört olguda bronş lavajı, 81 olguda bronş biyopsisi, 31 olguda TBİA ve 52 olguda ise TTİA ile tanısal materyal elde edildi. Bu materyallere ait sonuçlar, cerrahi piyese ait histopatolojik son tanı ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda ameliyat sonrası son tanı olarak; epidermoid 86 (E/K: 85/1, %53), adeno 39 (E/K: 34/5, %24), adenoskuamöz 12 (E/K: 12/0, %7.4) büyük hücreli 9 (E/K: 8/1, %5.5), mikst 4 (E/K: 2/2), karsinoid 4 (E/K: 1/3, %2.5), adenoid kistik karsinom 2 (E/K: 1/1 %1.2), hamartom 3 (E/K: %1.9), küçük hücreli akciğer karsinomu 2 (E/K: 1/1), nöroektodermal tümör, lenfoma, blastoma, tüberküloz tanıli birer olgu mevcuttu (Tablo I).

Çalışmamızda tüm tanı yöntemleri değerlendirildiğinde, ameliyat öncesi ve sonrası hücre uyumu karşılaştırıldığında iyi derecede tümör hücre tipi uyumu saptandı (Kappa=0.70).

Tanı	Olgu	%
Epidermoid	86 (E/K: 85/1)	53.1
Adenokanser	39 (E/K: 34/5)	24.1
Büyük hücreli kanser	9 (E/K: 8/1)	5.6
Adenoskuamöz	12 (E/K: 12/0)	7.4
Mikst	2 (E/K: 2/0)	1.2
Karsinoid	4 (E/K: 1/3)	2.5
Küçük hücreli kanser	1 (E/K: 1/0)	0.6
Adenoid kistik karsinom	2 (E/K: 1/1)	1.2
Hamartom	3 (E/K: 3/0)	1.9
Nöroektodermal tümör	1 (E/K: 0/1)	0.6
Lenfoma	1 (E/K: 1/0)	0.6
Blastoma	1 (E/K: 1/0)	0.6
Tüberküloz	1 (E/K: 1/0)	0.6

Tablo II. Tanı yöntemlerinin tanısal materyal elde etme oranları ve ameliyat öncesi ve sonrası hücre uyumları

Tanı yöntemi	Sayı	Tanısal materyal n	Tanısal materyal %	Ameliyat öncesi ve sonrası hücre uyumu Kappa	p
Bronş lavajı	76	64	84	0.61	
Bronş biyopsisi	82	81	98.7	0.84	p<0.001
TBİA	37	31	83.7	0.90	p<0.001
TTİA	55	52	94.5	0.45	

KHDAK'lar hücre tipi açısından değerlendirildiğinde, adeno ve epidermoid kanserlerde birbirine yakın oranlarda uyum saptandı (Kappa = 0.76, 0.71). Ameliyat sonrası adenoskuamöz karsinom on olguda saptandı. Bu olguların hiçbirine ameliyat öncesinde tanı konulamadı. Bu on olgunun ameliyat öncesinde tanıları epidermoid ya da adenokarsinom olarak saptanmıştı. Dokuz büyük hücreli akciğer karsinomunun sadece birine ameliyat öncesi tanı konulabildi.

Tanı yöntemleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde TBİA ve bronş biyopsisi, hücre tipi uyumu açısından en başarılı tanı yöntemleri olarak saptandı (sırasıyla Kappa=0.90, 0.84). Bu uyum diğer tanı yöntemleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bulundu (p<0.001). Hücre tipi uyumunun en kötü olduğu tanı yöntemi ise TTİA idi (Kappa=0.45) (Tablo II).

Bronş lavajı 76 olgumuzda yapılmıştı. Yetmiş altı olgunun 64'ünde (%84) tanısal materyal elde edildi. Bronş lavajının ameliyat öncesi ve sonrası tümör hücre tipi uyumu Kappa=0.61 olarak bulundu. Bu oran orta derecede bir uyumu ifade etmekteydi.

Bronş biyopsisi 82 olguya yapıldı. Bunların 81'inde (%98.7) tanısal materyal elde edildi. Bronş biyopsisinde ameliyat öncesi ve sonrası hücre tipi uyumu Kappa=0.84 oranında saptandı. Bu oran iyi derecede bir uyumu ifade etmekteydi (Tablo III).

Transbronşiyal/endobronşiyal İA 37 hastaya yapıldı. Otuz bir olguda TBİA ile tanısal materyal elde edildi

(%83.7). Ameliyat öncesi ve sonrası hücre uyumu Kappa=0.90 bulundu. Tüm tanı yöntemleri arasında en fazla uyum bu tanı yönteminde saptandı (Tablo IV).

TTİA 55 olguya yapıldı. Bunların 52'sinde tanısal materyal elde edildi (%94.5). Ameliyat öncesi

ve sonrası hücre uyumsuzluğu en fazla bu tanısal yöntemdeydi (Kappa=0.45) (Tablo V).

TARTIŞIMA

Akciğer kanserinin hücre tipi ameliyat öncesi tanı yöntemleriyle çoğunlukla doğru olarak belirlenmesine rağmen bu her zaman mümkün olmayabilir. Tek bir tanı yöntemi, özellikle de sitolojik tanı zaman zaman yanılgılara yol açmakta, iki ya da daha fazla yöntemle desteklenen sitolojik/histolojik uyum bu yanılgıları azaltmaktadır [9,11]. Yine de, tümör hücre tipinin kesin tanısı, ancak patolojik piyesin incelenmesi ile konulmaktadır.

Akciğer kanseri tanısında çok sık kullanılan bronş lavajı, bronş biyopsisi ve bronşiyal fırçalamayla karşılaştırıldığında bronş lavajı en başarısız yöntem olarak bulunmuştur [12]. Bronş lavajı santral lezyonlarda bronş biyopsisine katkı sağlamakla birlikte, tek başına tanıya katkısı oldukça düşüktür (%0.5-22) [12]. Bronş biyopsisinde saptanan hücre tipi ile karşılaştırıldığında, bronş lavajında saptanan hücre tipi, histolojik ve sitolojik uyum epidermoid kanserlerde %93, küçük hücreli kanserlerde %100 olarak bildirilmiştir [12]. Çalışmamızda bronş lavajı ile saptanan hücre tipinin, cerrahi piyesin incelenmesiyle saptanan histolojik tip ile karşılaştırılmasında, %77 oranında uyum saptanmıştır. Önceki çalışmalardaki histolojik-sitolojik uyum oranları, bronş biyopsisi ile alınan

Tablo III. Bronş biyopsisi ile tanı konulan olguların ameliyat sonrası hücre tipleri

Bronş biyopsisi hücre tipi	Ameliyat sonrası hücre tipi									
	Epidermoid	Adeno	Adeno-squamöz	Küçük hücreli	Büyük hücreli	Mikst	Adenoid Kistik	Karsinoid	Diğer tümör	Toplam
Epidermoid	55	2	6	1	2	2				68
Adeno	1	4	1							6
Karsinoid								2	1	3
Adenoid kistik karsinom							2			2
Diğer tümör									1	1
Granüloamatöz hastalık									1	1
Toplam	56	6	7	1	2	2	2	2	3	81

Tablo IV. TBİA ile tanı konulan olguların ameliyat sonrası hücre tipleri

TBİA hücre tipi	Ameliyat sonrası hücre tipi						Toplam
	Epidermoid	Adeno	Adeno-skuamöz	Adenoid Kistik	Karsinoid	Diğer tümör	
Epidermoid	20	1	2				23
Adeno		3	1				4
Karsinoid					2	1	3
Adenoid kistik karsinom				1			1
Toplam	20	4	3	1	2	1	31

Tablo V. TTİA ile tanı konulan olguların ameliyat sonrası hücre tipleri

TTİA hücre tipi	Ameliyat sonrası hücre tipi							Toplam
	Epidermoid	Adeno	Adeno-skuamöz	Büyük hücreli	Karsinoid	Tbc	Diğer tümör	
Epidermoid	7	3	1	3			1	15
Adeno	3	22	1	3		1	1	31
Büyük hücreli	2			1				3
Diğer tümör					1		2	3
Toplam	12	25	2	7	1	1	4	52

materyallerin histolojik tanısıyla bulunmuştur. Aradaki farkın, yöntem farklılığından oluştuğunu düşündürmüştür.

Bronş biyopsisi ile ameliyat sonrası konulan histolojik tanının hücre uyumunu birçok faktör etkilemektedir. En önemli faktörler tümörün hücre tipi ve diferansiyasyon derecesidir. Bronş biyopsisinde hücre tipleri göz önüne alındığında ameliyat öncesi ve sonrası yapılan çalışmalarda %62-97.5 oranında uyum saptanmıştır [9, 13-19]. Matsuda ve arkadaşlarına göre tümörün diferansiyasyonu kötü ve biyopsi materyali ne kadar küçük ise hücre uyumu o kadar az olmaktadır [13]. Bizim çalışmamızda, diferansiyasyon ve biyopsi materyalinin büyüklüğü dikkate alınmadan değerlendirildiğinde, ameliyat öncesi ve sonrası %80 (Kappa=0.84) oranında hücre uyumu saptandı. Diğer tanı yöntemleriyle karşılaştırıldığında da bu oran anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuç daha önceki araştırmacıların sonuçlarıyla uyumlu olarak bronş biyopsisinin önemini göstermekteydi.

Kıyık ve arkadaşları, ameliyat öncesi ve sonrası en iyi hücre uyumunun TBİA tanı yönteminde olduğunu saptamışlardır (%86.7) [18]. Bizim çalışmamızda da TBİA, %84 (Kappa=0.90) uyum oranıyla en başarılı tanı yöntemiydi ve diğer tanı yöntemleriyle karşılaştırıldığında da anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ancak çalışmamızda kullanılan TBİA sayısı diğer tanı yöntemlerinden daha az olduğundan diğer tanı yöntemleriyle ve özellikle bronş biyopsisi ile karşılaştırabilmek için sayının artırılarak yapılması gerektiği kanısındayız.

Tanı yöntemi olarak TTİA kullanılan olguların ameliyat öncesi ve sonrası hücre tipi uyumu literatürde %57-73'tür [16-20]. Bizim çalışmamızda bu oran %62 (Kappa=0.45) olarak bulundu ve bu, en başarısız tanı yöntemiydi.

Daha önce yapılan çalışmalarda en iyi hücre uyumunun epidermoid (Kappa=0.68-0.74) ve adenokarsinomda (Kappa=0.77) olduğu bildirilmektedir [9,16,17]. Hücre tipi uyumsuzluğu en fazla büyük hücreli ve adenoskuamöz karsinomda saptanmaktadır [17,18,21-23]. Tümör hücre tipi göz önüne alındığında çalışmamızda uyum oranı, en yüksek,

epidermoid (Kappa=0.71) ve adenokarsinomda (Kappa=0.76) saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda büyük hücreli akciğer karsinomunda uyum düşük bulunmuştur (Kappa=0.48-0.49) [9,14]. Hinson ve arkadaşlarının bronş biyopsi çalışmasında, büyük hücreli olguların hiçbirine ameliyat öncesi tanı konulmamıştır [23]. Çalışmamızda ameliyat sonrası büyük hücreli karsinom tanısı alan dokuz olgunun sadece birine ameliyat öncesinde tanı konulabildi. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında, adenoskuamöz akciğer karsinomunu en uyumsuz hücre tipi olarak saptanmıştır (Kappa=0.27) [17]. Ameliyat sonrası dönemde adenoskuamöz karsinom tanısı alan 12 olgumuzun hiçbirine ameliyat öncesinde tanı konulamadı. Bu olgular ya epidermoid ya da adenokarsinom olarak tanı almışlardı.

Sonuç olarak, TBİA ve bronş biyopsisi hücre uyumu açısından en uyumlu tanı yöntemleri olarak saptanırken, TTİA hücre uyumu en kötü olan tanı yöntemiydi. Tüm tanı yöntemleri bütün olarak değerlendirildiğinde, iyi derecede ameliyat öncesi ve sonrası tümör hücre tipi uyumu saptandı. Hücre tipi uyumu en fazla epidermoid ve adenokarsinomda, en fazla uyumsuzluk ise adenoskuamöz ve büyük hücreli karsinomda saptandı.

KAYNAKLAR

1. Johnson BE. Management of small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14:173-87
2. Passlick B. Can surgery improve local control in small cell lung cancer? *Lung Cancer*2001;33(Suppl 1):147-51

3. Shields TW, Karrer K. Surgery for small cell lung cancer. In: Roth JA, Cox JD, Hong WK; eds. Lung Cancer 2nd ed. Houston: Blackwell Science; 1998:115-26
4. Rea F, Callegaro D, Favaretto A, et al. Long-term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:398-402
5. Berlin J, Schiller JH. Chemotherapy of small-cell carcinoma of the lung. In: Johns BE, Johnson DH; eds. Lung Cancer. New York: Wiley-Liss, Inc. 1995:209-29.
6. Shields TW, Yee J, Conn JH et al. Relationship of cell type and lymph node metastasis to survival of resection of bronchial carcinoma. *Ann Thorac Surg*1975;20:501-10
7. Linnoila RI, Aisner SC. Pathology of lung cancer: An exercise in classification. In: Johns BE, Johnson DH; eds. Lung Cancer. Wiley-Liss, Inc. 1995, pp 73-95.
8. Salvatierra A, Baamonde C, Liams JM, et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*1990;97: 1052-8
9. Cataluna JJS, Perpina M, Greses JV, et al. Cell type accuracy of bronchial biopsy specimens in primary lung cancer. *Chest* 1996; 109: 199-203.
10. The World Health Organization histological typing of lung tumors. *Am J Clin Pathol*1982;77:123-36.
11. Jones AM, Hanson IM, Armstrong GR, O'Driscoll BR. Value and accuracy of cytology in addition to histology in the diagnosis of lung cancer at flexible bronchoscopy. *Respir Med*2001;95 :374-8
12. Cook RM, Miller YE. Flexible Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis and staging of lung cancer. In: Johns BE, Johnson DH; eds. Lung Cancer. Wiley-Liss, Inc. 1995, pp 123-44.
13. 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
14. Cuang T M, Marchevsky A, Teirstein S A. et al. Diagnosis of lung cancer by fiberoptic bronchoscopy: problems in the histological classification of non-small cell carcinomas. *Thorax*1984;39:175-8
15. Popp W, Rauscher H, Ritschka L et al. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope. Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy. *Cancer*1991;67 :72-5
16. Payne CR, Hadfield JW, Stovin PG, et al. Diagnostic accuracy of cytology and biopsy in primary bronchial carcinoma. *J Clin Pathol* 1981;34:773-8
17. Yılmaz A, Uskul TB, Bayramgürler B. et al. Cell type accuracy of transthoracic fine needle aspiration material in primary lung cancer. *Respirology*2001;6 :91-4
18. Kiyık M, Özyurt H, Koşar F. et al. 173 Opere akciğer kanseri olgusunda tanı yöntemlerinin hücre tiplerine göre korelasyonu. *Türk Patoloji Dergisi*1996;12 :50-2
19. Rudd RM, Gellert AR, Boldy D, et al. Bronchoscopic and percutaneous aspiration biopsy in the diagnosis of bronchial carcinoma cell type. *Thorax*1982;37:462-5
20. Nguyen GR, Gray JA, Wong EY et al. Cytodiagnosis of bronchogenic carcinoma and neuroendocrine tumor of the lung by transthoracic fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*2000;23 :431-4
21. Thomas JS, Lamb D, Ashcroft T et al. How reliable is the diagnosis of lung cancer using small biopsy specimens? Report of a UKCCR Lung Cancer Working Party. *Thorax*1993;48 :1135-9
22. Edwards SL, Roberts C, McKean ME et al. Preoperative histological classification of primary lung cancer: accuracy of diagnosis and use of the non-small cell category. *J Clin Pathol*2000;53 :537-40
23. Hinson KFW, Miller AB, Tall R. An assessment of the World Health Organization classification of the histologic typing of lung tumors applied to biopsy and resected material. *Cancer*1975;35:399-405