



Akciğer Malignitelerinde Bronş Lavajı Sitolojisinin Tanısal Duyarlılığı

Elif Dursun¹, Süreyya Yılmaz², Ayşenur Keleş³

1 SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Diyarbakır, Türkiye

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 14.06.2020; Revizyon: 30.11.2020; Kabul Tarihi: 01.12.2020

Öz

Amaç: Bu çalışmada; akciğer kanseri tanısında kullanılan bronkoskopik yöntemlerden olan bronş lavajı sitolojisinin tanısal duyarlılığı araştırılmıştır.

Yöntemler: Araştırma kapsamında 2015 ve 2016 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servisinde akciğer kanseri ön tanısı ile bronkoskopi yapılan ve kesin tanıları malignite olan 286 olgunun bronkoskopi raporu ile endobronşiyal biyopsi ve bronş lavajı sitoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmada betimleyici istatistikler kullanılmıştır. Cinsiyet ile tanı arasındaki ilişki Ki-Kare testi kullanılarak incelenmiştir. Kanser tanısı konulan kadın-erkek olguların yaş ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı ilişkisiz örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmada elde edilen bulgulara göre bronş lavajı sitolojisinin tanısal duyarlılığı % 16.6 gibi nispeten düşük bir oranda saptanmıştır. Bronkoskopik olarak uygulanan diğer bir yöntem olan endobronşiyal biyopsinin patolojik incelemesi ile %81.1 oranında tanı konulmuştur. Aynı işlemde hem bronş lavajı hem de biyopsi alınan 76 hastadan 1'inde ve bazı kısıtlamalar nedeni ile biyopsi alınmayan 8 hastadan 5'inde bronş lavajı sitolojisi malignite pozitif bulunmuştur.

Sonuç: Bronş lavajı her ne kadar tanısal duyarlılığı düşük bulunmuş olsa da endobronşiyal lezyonu olmayan, biyopsi alınmasını kabul etmeyen ya da lezyonu fragil ve kanama riski yüksek olup biyopsi alınmasından çekinilen hastalarda bronkoskopik olarak alınabilecek tek örnek olması nedeni ile önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, Bronkoskopi, Bronş lavajı, Sitolojik inceleme

DOI: 10.5798/dicletip.850515

Correspondence / Yazışma Adresi: Elif Dursun, Medya Mahallesi 639/1 Sokak Selenium Çam Evleri A Blok Kat:9 No:17 Kayapınar/ Diyarbakır e-mail: dr.drnsn.elif@gmail.com

Sensitivity of Cytology Specimens From Bronchial Lavage in the Diagnosis of Lung Malignancies

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the diagnostic sensitivity of bronchial lavage, which is one of the bronchoscopic methods used in diagnosis of lung cancer.

Methods: Bronchoscopy reports, endobronchial biopsy reports and bronchial lavage cytology reports of 286 patients with lung cancer who underwent bronchoscopy in Dicle University Faculty of Medicine Chest Diseases Department in 2015 and 2016 were retrospectively analyzed. Descriptive statistics were used in the study. The relationship between gender and diagnosis was examined using the Chi-square test. The significance of the difference between the mean age of male and female patients diagnosed with cancer was evaluated with the unrelated sample t-test.

Results: The sensitivity of bronchial lavage was found at a relatively low level of 16.6%. The sensitivity of pathological examination of endobronchial biopsy was found 81.1%.

Bronchial lavage cytology was found to be positive for malignancy in 1 out of 76 patients who received both bronchial lavage and biopsy in the same procedure and in 5 out of 8 patients who could not have a biopsy due to some restrictions.

Conclusion: Although the diagnostic sensitivity of cytology specimens is found to be low, it is important because it is the only way to gain bronchoscopic samples from patients without endobronchial lesions, patients who do not accept biopsy, and patients with a high risk of bleeding.

Keywords: Lung cancer, Bronchoscopy, Cytological examination, Bronchial lavage.

GİRİŞ

Akciğer kanseri, sigara kullanan birey sayısı ile günlük tüketilen sigara miktarındaki artış, endüstrileşmenin beraberinde getirdiği çevre kirliliği, temiz hava sahalarının azalması ve dünya nüfusunun yaşlanması ile ilişkili olarak giderek artış göstermektedir^{1,2}. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser İstatistikleri verilerine göre erkeklerde en sık görülen birinci, kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal ve uterus malignitelerinden sonra en sık görülen beşinci kanser olan akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin %19,4 oranı ile başında gelmektedir^{3,4}.

Endobronşiyal lezyonların tanısında endobronşiyal biyopsi, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi ve sitolojik fırçalama gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin tanısal duyarlılığı farklılık göstermektedir. Endobronşiyal biyopsi en yüksek, bronş lavajı ise en düşük tanısal duyarlılığa sahiptir. Tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla bu yöntemler

genellikle birlikte kullanılmaktadır. Son yıllarda endobronşiyal ultrasonografi gibi yeni tanı yöntemleri ile endobronşiyal lezyonları olmayan hastalarda da malignite tanısı konulabilmektedir. Bu yeni yöntemler sayesinde daha çok tanı konulması ile bronş lavajının tanısal duyarlılığı daha da azalmıştır⁵⁻⁷.

Bronş lavajı, bronkoskopi esnasında bronş içine 20-50 ml serum fizyolojik verildikten sonra bronş içindeki sıvının aspire edilmesi ile alınır. Bronş lavajının sitolojik incelemesi akciğer kanserleri tanısında önemlidir. Sitolojinin negatif olması, hastalık aleyhinde kesin bir ölçüt olmamakla birlikte deneyimli sitolog ile değerlendirilen örneklerde yanlış pozitiflik oranı çok düşük olup %1-3 dolaylarındadır. Sitolojinin tanısal duyarlılığı; tümörün santral ya da periferik olarak yerleşimi, boyutu, nekroz içeriği ile ilgilidir. Ayrıca lavaj örneği uygun şartlarda alınıp laboratuvara bekletilmeden ulaştırılmalıdır^{8,9}.

Bu çalışmada, akciğer kanseri ön tanısı ile bronkoskopi yapılan ve kesin tanısı malignite olan olgular retrospektif olarak incelenmiş ve bronş lavajı sitolojik incelemesinin tanısallık duyarlılığı araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Bu makale uzmanlık tezinden türetilmiş olup tez yazımı aşamasında Dicle Üniversitesi etik kurulunun 13.03.2017 tarih ve 75 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Olgular

2015 ve 2016 yıllarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Servisinde akciğer kanseri ön tanısı ile bronkoskopi yapılan ve kesin tanıları malignite olan 286 olgunun bronkoskopi raporu ile endobronşiyal biyopsi ve bronş lavajı sitoloji raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Bronkoskopi raporlarında bronşiyal sitoloji örneğinin biyopsiden önce ya da sonra alındığı bilgisi yer almadığından sitolojik materyalin alınma zamanına yönelik değerlendirme yapılamamıştır. Bronkoskopi sırasında alınan biyopsi ya da sitolojik materyal ile tanı konulamayan hastalarda transtorasik biyopsi, cerrahi biyopsi, plevra biyopsisi veya rijit bronkoskopi gibi ek tanısallık yöntemleri ile malignite tanısı kesinleştirilmiştir.

Bronkoskopi ve Sitolojik Örnekler

Bronkoskopi işlemi sekiz farklı göğüs hastalıkları uzmanı gözetiminde asistan doktor ile birlikte genellikle lokal anestezi altında yapılmıştır. Çok az olguda hasta uyumsuzluğu nedeni ile işlem ameliyathanede genel anestezi altında yapılmıştır. Tüm hastalar işlem öncesi detaylı bilgilendirilerek hastaların onamı yazılı olarak alınmıştır. Biyopsi alınmasını kabul eden hastalarda bronkoskopide görünür lezyonların hepsinden biyopsi alınmış ve görünmeyen lezyonlardan transbronşiyal kör biyopsi alınması ve bronş lavajı yapılması vaka bazı değerlendirilip bronkoskopistin takdirine bırakılmıştır. Bronşiyal sitoloji örnekleri

bronkoskopiye ilişkin küçük aspirasyon kutularına; ilgili segmente açılan bronş içine her defasında yaklaşık 10cc olmak üzere toplamda 20 ila 30 cc salin verilir yıkandıktan sonra verilen miktarın %25-40'ı negatif basınç ile emme yoluyla toplanmıştır.

Sitoloji örnekleri patoloji laboratuvarında 3000 devir ile 5 dakika santrifüj edilip bloklara konulmuştur. Hafif kurumaya başlarken alkol ile tespit edilmiştir. Kesitler cytopspin ile giemsa ve PAP kullanılarak 2000 devirde 5 dakika boyanmıştır. İki deneyimli kıdemli patolojist çalışma süresi boyunca sitoloji örneklerini detaylı bir şekilde değerlendirmiştir.

İstatistik

Çalışma, tarama modeline göre yürütülmüştür. Araştırmada betimleyici istatistikler kullanılarak değişkenlerin sayısal değerleri hesaplanmış ve ardından bu değerlere ait grafikler sunulmuştur. Cinsiyet ile tanı arasındaki ilişki Ki-Kare testi kullanılarak incelenmiştir. Kanser tanısı konulan kadın-erkek olguların yaş ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı ilişkisiz örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmadaki tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 20.0 paket programında yapılmıştır.

BULGULAR

Malignite tanısı doğrulanmış olan 286 hastanın 44'ü kadın, 242'si erkek ve yaş ortalamaları sırası ile 55.75 ve 62.18 bulundu.

Tablo 1: Kanser tanısı konulan kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasındaki farka ilişkin bağımsız gruplar t-testi sonuçları

Cinsiyet	N	\bar{X}	Ss	sd	t	p
Erkek	242 (%84.60)	62.18	11.32	51.50	2.65	.01
Kadın	44 (%15.40)	55.75	15.64			

N: kişi sayısı \bar{X} Aritmetik Ortalama Ss: Standart Sapma Sd: Serbestlik derecesi t: t-test p: anlamlılık değeri

Araştırmada akciğer kanserinin erkeklerde kadınlara göre çok daha yüksek oranda

görüldüğü anlaşılmaktadır. Analiz sonucunda kanser tanısı konulan erkek hastaların yaş ortalamasının kadın hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [t(51.50), p<0.05]. Daha açık bir ifadeyle bu verilere göre malignite tanısı erkeklerde kadınlara göre daha ileri yaşta görülmektedir.

Çalışmamızda malignite tanısı doğrulanmış olan 286 hastanın 232' sinde (%81,1) tanı bronkoskopide alınan biyopsinin patolojik incelemesi ile konulmuştur. Bronkoskopi ile tanı konulamayan hastalarda cerrahi biyopsi, transtorasik biyopsi gibi ek tanısal testlere başvurulmuştur. Malignite tanısı kesinleştirilen hastalarda kanserlerin histopatolojik tip dağılımları aşağıda Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo II: Histolojik türlere ait sayısal değerler

	Sayı	Yüzde
Skumöz Hücreli Karsinom	75	%26,2
Adenokarsinom	72	%25,2
Küçük Hücreli Karsinom	60	%21,0
Diğer Kanser Türleri	79	%27,6
Toplam	286	%100,0

Kesin tanıya göre en sık görülen tümör histolojik tipi 75 vaka ve %26,2 oran ile skuamöz hücreli karsinom olarak belirlenmiştir. Adenokarsinom tanısı ise 72 olguda ve %25,2 oranında bulunmuştur. Tablo 2'deki diğer kanser türleri ise ağırlıklı olarak tür tayini yapılamayan küçük hücreli dışı kanserlerden oluşmaktadır. Çok az oranlarda malign mezenkimal tümörler, kasinoid tümörler, nöroendokrin tümörler ve metastazlara rastlanmıştır.

Retrospektif olarak değerlendirilen 286 hastadan 84' ünde bronkoskopi sırasında sitolojik değerlendirme için bronş lavajı alınmıştır. Bahsedilen 84 olgudan 76'sında aynı işlemde hem lavaj hem de biyopsi yapılmıştır. 8 hastada ise endobronşiyal lezyonun bulunmaması ya da kanamaya meyilli olması,

hastanın biyopsi işlemini kabul etmemesi gibi nedenlerle biyopsi alınmamış ve sadece lavaj yapılmıştır. Bronş lavajından elde edilen sonuçlar Tablo 3'te sunulmuştur.

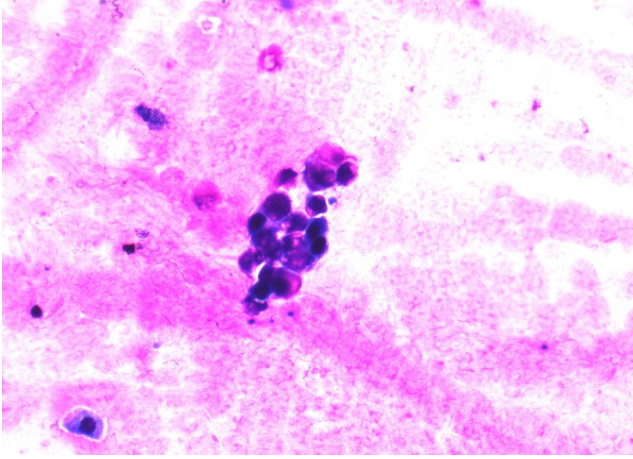
Tablo III: Bronş lavajı sitolojisine ait sayısal değerler

	Sayı	Yüzde
Malignite Negatif	48	%16,8
Malignite Pozitif	14*	%4,9
Yetersiz Materyal	6	%2,1
Malignite Kuşkusu	16	%5,6
Sitolojik Materyal	202	%70,6
Gönderilmedi		
Toplam	286	%100,0

* Malignite pozitif olan 14 hastanın 6'sında bronkoskopide elde edilen tek pozitif sonuç (5'inde biyopsi gönderilememiş 1'inde gönderilen biyopsi tanı koymada yetersiz kalmıştır)

Tablo 3'te sitoloji sonucuna göre malignite pozitif saptanan 14 olgu ile bronş lavajının tanısal duyarlılığı %16,6 olarak bulunmuştur (14/84). Malignite kuşkulu olan 16 olgu tespit edilmiştir. 48 sitolojik örnek ise malignite negatif olarak değerlendirilmiştir. 6 hastada ise alınan örnekler tanı koymada yetersiz kalmıştır. Sadece kesin tanısı kanser olan hastalar incelendiğinden yanlış pozitiflik oranı değerlendirilememiştir. Bronkoskopi raporlarında bronş lavajının biyopsiden önce ya da sonra alındığı bilgisi yer almadığından sitolojik materyalin alınma zamanına yönelik değerlendirme yapılamamıştır.

Sitolojik incelemede malignite pozitif olan 14 olgudan 6'sında bronkoskopi ile elde edilen tek pozitif sonuç bronş lavajı sitolojisi olmuştur. Bahsi geçen 6 hastanın 5'inde endobronşiyal biyopsi kanama riski, hastanın biyopsiyi kabul etmemesi gibi nedenlerde alınamamış ve 1'inde ise alınan biyopsinin patolojik incelemesi tanı koymada yetersiz kalmıştır. Patolojik incelemede tanı konulamayan ancak bronş lavajı sitolojisi malignite pozitif saptanan bu hastanın sitoloji preparatı Şekil 1' de görülmektedir.



Şekil 1. hiperkromatik nükleuslu, nükleer membranaları düzensiz nükleositooplazmik oranı artmış atipik hücre kümesi içeren malignite pozitif yayma (200'lük büyütme, giemsa boyama)

270 olguda bronkoskopide görünür endobronşiyal lezyon saptanırken, 16 hastada endobronşiyal lezyon izlenmemiştir. Alınan sitoloji örneklerinin; endobronşiyal lezyonu olan ve olmayan hastalara göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir. Sitoloji duyarlılığı endobronşiyal lezyon varlığında ve yokluğunda sırası ile %15.3 ve %33.3 saptanmıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.26$)

Tablo IV: Sitoloji sonucu ile endobronşiyal lezyon ilişkisi

		Endobronşiyal Lezyon Varlık Durumu		Toplam
		Yok	Var	
Sitoloji Sonucu	Malignite Negatif	3	45	48
	Malignite Pozitif	2	12	14
	Yetersiz Materyal	0	6	6
	Malignite Kuşkusu Sitolojik Materyal Gönderilmedi	1	15	16
		10	192	202
Toplam		16	270	286

Endobronşiyal lezyon varlığında ve yokluğundaki sitoloji pozitifliği anlamlı bulunmamıştır ($p=0.25$)

TARTIŞMA

Akciğer kanseri ülkemizde ve dünyada sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Erkeklerde en sık birinci, kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal ve uterus kanserlerinden sonra en sık beşinci kanser olarak görülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye İstatistik Kurumu verileri ile uyumlu olarak^{4,10} bu çalışmada da akciğer kanserinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde erkeklerde kadınlara göre daha sık ve daha ileri yaşta görüldüğü saptanmıştır.

Akciğer kanseri tanısında bronkoskopi işlemi sırasında yapılan endobronşiyal biyopsi, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi ve sitolojik fırçalama gibi yöntemler kullanılmaktadır. İngiliz Toraks Derneği tarafından yayınlanan Tanısal Fiberoptik Bronkoskopi Rehberi'nde, bronkoskopi sırasında kitleye rastlanan olgularda %80 gibi yüksek oranlarda tanısal başarıya ulaşmak amacıyla tanıya en büyük katkısı olan endobronşiyal lezyondan parça alınmasının yanında fırçalama ve bronş lavajı gibi tekniklerin bir arada yapılması tavsiye edilmektedir¹¹. Tanısal duyarlılığı arttırmak amacıyla bu yöntemler genellikle birlikte kullanılmaktadır. Ancak, hangi kombinasyonun daha etkin olduğu ve bronş lavajının tanıya katkısı tartışmalıdır¹²⁻¹⁵. Bronş lavajı sitolojisinin teşhiste ek yararının çok önemli düzeyde olmadığını savunan araştırmaların yanında¹⁶, karşıt görüşü içeren çalışmalar da bulunmaktadır¹⁷. Bazı çalışmalarda endoskopik olarak görülebilir tümörlerde bronş lavajının tanısal katkısı %49 ile %76 arasında bildirilmiştir^{5,18}. Yurdakul ve arkadaşlarının çalışmasında, endobronşiyal biyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi, sitolojik fırçalama ve bronş lavajının tanısal değerleri sırası ile %74,4 %56,4 %46,8 ve %26,3 olarak bulunmuştur¹⁹. Santral yerleşimli

lezyonları değerlendiren diğer bir çalışmada, endobronşiyal biyopsi, bronşiyal fırça ve bronş lavajının duyarlılığı sırası ile %74,1 %59 ve %48 olup, en düşük tanısal katkı bronş lavajında izlenmektedir²⁰. Daha yakın zamanda Paris'te tek merkezli ve 455 hastanın değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışmada ise bronşiyal sitolojinin tanı değeri %15 gibi düşük oranda bulunmuştur²¹.

Bizim çalışmamızda da bronş lavajı sitolojisinin tanısal duyarlılığı %16,6 gibi düşük bir oranda bulunmuştur. Endobronşiyal lezyon varlığında ve yokluğunda sırası ile %15,3 (78 olguda 12 pozitif) ve %33,3 (6 olguda 2 pozitif) saptanmıştır, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.26). Bronş lavajı sitolojisi duyarlılığının düşük olmasında; periferik kitlelerin bulunması, santral yerleşimli kitlelerde ise lezyonun bronşa açılmamış submukozal yerleşimli olması ya da nekrotik komponentinin fazla olması gibi nedenlerin etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca sitoloji örneğinin toplanmasından patoloji laboratuvarına ulaştırılması, laboratuvarında yapılan işlemler ve yorumlamaya kadar olan sorunlar da göz ardı edilmeyecek düzeydedir. Sitoloji örneklerindeki bronş epitel hücrelerinde fazlalık, dejeneratif hücrelerin bulunması, pnömoninin eşlik ettiği olgularda yaygın mukopürülan komponent varlığı değerlendirme için uygun olmayan durumlardır.

Sonuç olarak bu çalışmada; bronkoskopi ile alınan bronş lavajı sitolojisinin tanı duyarlılığı düşük saptanmıştır. Ancak endobronşiyal lezyonu olmayan hastalar, biyopsi alınmasını kabul etmeyen hastalar ya da lezyonu fragil ve kanama riski yüksek olup biyopsi alınmasından çekinilen hastalarda bronkoskopik olarak alınabilecek tek örnek olması nedeni ile özellikle alınması önerilmektedir. Ayrıca özellikle nekrotik tümöral komponenti fazla olan ve alınan biyopsinin tanı koymada yetersiz kaldığı hastalarda malignite tanısına ek katkı

sağlaması nedeni ile bronşiyal lavajın her hastaya rutin olarak yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bronkoskopik yöntemler arasında maliyeti düşük, basit ve en az invaziv yöntem olması da avantajlarından.

Kısıtlılıklar

Araştırmanın kısıtlamaları retrospektif olması, her hastadan lavaj alınmamış olması, alınan lavajın biyopsiden önce ya da sonra alındığı bilgisine erişilememiş olmasıdır.

Bu makale Elif Dursun'un, Süreyya Yılmaz'ın danışmanlığında hazırladığı uzmanlık tezinden türetilmiş ve Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 40. Ulusal Kongresi'nde (13-16 ekim 2018, Rixos Sungate Otel, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Kurul Onayı: Bu makale uzmanlık tezinden türetilmiş olup tez yazımı aşamasında Dicle Üniversitesi etik kurulunun 13.03.2017 tarih ve 75 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Mao Y, Yang D, He J, Krasna J M. Epidemiology of lung cancer. Surg Oncol Clin N Am 2016; 25: 439-45.
2. Nursal A. The role of epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. Dicle Tıp Dergisi. 2015; 42: 117-22.
3. İnal A, Karakuş A, Kaplan M. A, ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer karsinom olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2012; 39: 552-6.

4. Kara F, İlter H, Keskinç B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016, Ankara: Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2019: 44.
5. Van Der Drift MA, Van Der Wilt GJ, Thunnissen FB, Janssen JP. A prospective study of the timing and costeffectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest* 2005; 128: 394-400.
6. Karahalli E, Yılmaz A, Türker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: should cytologic examinations be performed routinely? *Respiration* 2001;68: 611-4.
7. Lee GD, Kim HC, Kim YE, et al. Value of cytologic analysis of bronchial washings in lung cancer on the basis of bronchoscopic appearance. *Clin Respir J* 2013; 7: 128-34.
8. Akkaynak S. Solunum Hastalıkları, 4. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1988: 3-16.
9. Yılmaz N. Tıbbi Sitolojiye Giriş ve Solunum Sistemi Sitolojisi, 1. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1995: 40-7.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; Mar 1; 136: E359-86
11. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society Guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56: 1-21.
12. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011; 6: 244-85.
13. Uslu Ö, Tuksavul F, Günaçtı E, ve ark. Fleksibl Fiberoptik Bronkoskopi ile Tanı Konulan Akciğer Kanseri Olgularında Endoskopik Görünüm ile Biyopsi Tekniklerinin Tanı Değeri Arasındaki İlişki. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 109-14
14. Murgu S, Colt H. Role of the pulmonologist in ordering post-procedure molecular markers in non-small-cell lung cancer: implications for personalized medicine. *Clin Lung Cancer*, 2013; 14: 609-26.
15. Funahashi A, Browne TK, Houser WC, Hranicka LJ. Diagnostic value of bronchial aspirate and postbronchoscopic sputum in fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 1979; 76: 514-7.
16. Lee HS, Kwon SY, Kim DK, et al. Bronchial washing yield before and after forceps biopsy in patients with endoscopically visible lung cancers. *Respirology*, 2007; 12: 277-82.
17. Sareen R, Pandey CL. Lung malignancy: Diagnostic accuracies of bronchoalveolar lavage, bronchial brushing, and fine needle aspiration cytology. *Lung India*. 2016; 33: 635-41.
18. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013; 143: 142-65.
19. Yurdakul AS, Köktürk N, Demirtaş Ş, et al. Diagnostic value of bronchoscopic methods in lung cancer. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 874-9.
20. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*, 2003; 123: 115-28.
21. Girard P, Caliandro R, Seguin-Givelet A, et al. Sensitivity of Cytology Specimens From Bronchial Aspirate or Washing During Bronchoscopy in the Diagnosis of Lung Malignancies: An Update. *Clinical Lung Cancer*, 2016; 1-7.