

Διαδερμική βιοψία όγκων πνεύμονα με βελόνα 18G υπό αξονικό τομογράφο. Σύγκριση της μεθόδου μεταξύ διαδερμικής βιοψίας για τη λήψη κυτταρολογικού υλικού και λήψεως ιστοτεμαχιδίου.

Μεταπτυχιακός φοιτητής: Βενιέρης Χριστόφορος

Επιβλέπων: Μαλαγάρη Αικατερίνη, MD, PHD

## Περιεχόμενα:

|  |         |
|--|---------|
| 1) Θέμα .....  | σελ. 1  |
| 2) Περιεχόμενα.....  | σελ. 2  |
| 3) Εισαγωγή .....  | σελ. 3  |
| 4) Υλικά και μέθοδοι .....   | σελ. 8  |
| 5) Αποτελέσματα .....  | σελ. 15 |
| Α) Ποιότητα δείγματος .....  | σελ. 16 |
| Β) Περιστατικά στα οποία εφαρμόστηκε η μέθοδος της<br>ανοσοκυτταρολογίας και ανοσοϊστοχημείας..... | σελ. 18 |
| Γ) Ιστοπαθολογικά και κυτταρολογικά αποτελέσματα.....  | σελ. 19 |
| Δ) Διαγνωστική ακρίβεια συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους FNA vs<br>TCB.....                           | σελ. 20 |
| Ε) Συσχέτιση μεγέθους αλλοίωσης (<3cm vs >3cm) και<br>διαγνωστικού αποτελέσματος... ..             | σελ. 22 |
| ΣΤ) Επιπλοκές .....  | σελ. 24 |
| 6) Συζήτηση .....  | σελ. 26 |
| 7) Συμπέρασμα .....  | σελ. 27 |
| 8) Βιβλιογραφία .....  | σελ. 29 |

## Εισαγωγή:

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα πριν από τον εικοστό αιώνα ήταν πολύ μικρή. Στις μέρες μας, βρίσκεται στην πρώτη θέση σε σχέση με τις υπόλοιπες μορφές καρκίνου, ως αιτία θανάτου<sup>1</sup>. Σύμφωνα με τον διεθνή οργανισμό υγείας (WHO) κάθε χρόνο παρατηρούνται 901,746 άντρες και 337,115 γυναίκες οι οποίοι προσβάλλονται από τον καρκίνο του πνεύμονα. Η συχνότητα εμφάνισης έχει ξεπεράσει αυτή του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες και του καρκίνου του προστάτη στους άντρες<sup>2</sup>.

Οι κυριότεροι προδιαθέτοντες παράγοντες αναφέρεται πως είναι το κάπνισμα<sup>2,3</sup> και η εργασία σε χώρους όπου η έκθεση σε σκόνη σιλικόνης και ασβέστη είναι αυξημένη. Επιπρόσθετα έχουν ενοχοποιηθεί η διατροφή με επεξεργασμένο κρέας, το βαθύ τηγάνισμα και η συχνή χρήση chili. Τέλος η μόλυνση του ατμοσφαιρικού αέρα, ιδιαίτερα στα αστικά κέντρα, έχει αυξήσει τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου<sup>3</sup>.

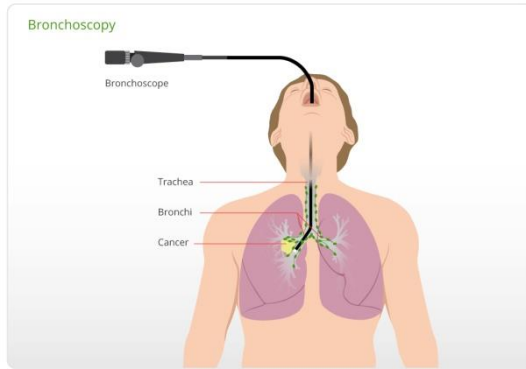
Τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί πως υπάρχει συχνή εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα σε άτομα τα οποία φέρουν συγκεκριμένα γονίδια. Φορείς των TP53 και 6q23-25p γονιδίων έχουν προδιάθεση για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, του λάρυγγα και του οισοφάγου. Μία καινούρια μελέτη αναφέρει πως η μετάλλαξη του χρωμοσώματος 15 αυξάνει κατά πολύ τις πιθανότητες εκδήλωσης καρκίνου του πνεύμονα και υπάρχει η υποψία πως αυτό συμβαίνει, γιατί οι άνθρωποι που φέρουν συγκεκριμένο γονίδιο εθίζονται πολύ πιο εύκολα στην νικοτίνη σε σχέση με άλλους<sup>3</sup>.

Ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται ιστολογικά στον μικρο-κυτταρικό και μη μικρο-κυτταρικό τύπο<sup>3</sup>. Ο μικρο-κυτταρικός καρκίνος εμφανίζεται κυρίως στους καπνιστές εξελίσσεται γρήγορα και την στιγμή της διάγνωσης έχουν ήδη δοθεί μεταστάσεις. Παρόλη την καλή ανταπόκριση στις χημειοθεραπείες, η πρόγνωση είναι δυσμενής. Αντίθετα στον μη μικρο-κυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα συνήθως η χειρουργική αφαίρεση μαζί με την χημειοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής<sup>2</sup>.

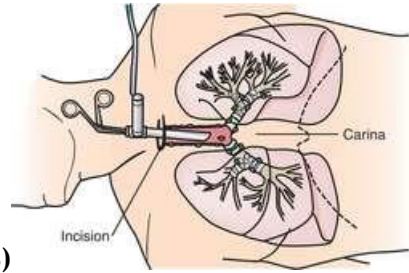
Τέλος η κατηγοριοποίηση του τελευταίου τύπου προχωρά παραπέρα σε μορφές όπως είναι το αδenoκαρκίνωμα, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και το γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα<sup>2</sup>. Η κατηγοριοποίηση αυτή εξελίσσεται με τα χρόνια παράλληλα με την εξέλιξη της ανοσοιστοχημείας, της μοριακής βιολογίας, της φαρμακολογίας και των μεθόδων απεικόνισης<sup>3</sup>.

Στα συμπτώματα αναφέρονται η αιμόπτυση, ο χρόνιος επίμονος βήχας και τα αναπνευστικά προβλήματα. Η ανίχνευση των αλλοιώσεων του καρκίνου του πνεύμονα, όπου πολλές φορές αποτελεί τυχαίο εύρημα σε εξέταση ρουτίνας γίνεται αρχικά με την απλή ακτινογράφιση και στη συνέχεια με την αξονική τομογραφία<sup>2</sup>. Η επιβεβαίωση της νόσου και η κατηγοριοποίησή της σε μικροκυτταρική ή μη μικροκυτταρική γίνεται με την λήψη βιολογικού υλικού<sup>4</sup>.

Το βιολογικό υλικό μπορεί να είναι βλέννη (**εικ. Ε**), πλευριτική συλλογή ή ιστός από την αλλοίωση. Η λήψη ιστού ή άλλου υλικού μπορεί να γίνει με την βοήθεια της βρογχοσκόπησης (**εικ. Α**), της ηλεκτρομαγνητικά καθοδηγούμενης βρογχοσκόπησης, του ενδοβρογχικού υπερήχου (**εικ. Γ**), της διαδερμικής βιοψίας (**εικ. Ζ**), της λήψης υλικού από πλευριτική συλλογή σε περιπτώσεις όπου υπάρχει (**εικ. Δ**) και η χειρουργική βιοψία (**εικ. Η**). Σύμφωνα με τις καινούριες οδηγίες η μέθοδος που προτιμάται για την διάγνωση είναι η λιγότερο επεμβατική (κυτταρολογική εξέταση βλέννης) και σταδιακά προχωράμε στις πιο επεμβατικές μεθόδους (διαδερμική ή ανοιχτή βιοψία) μέχρις ότου τεθεί η διάγνωση<sup>5</sup>.



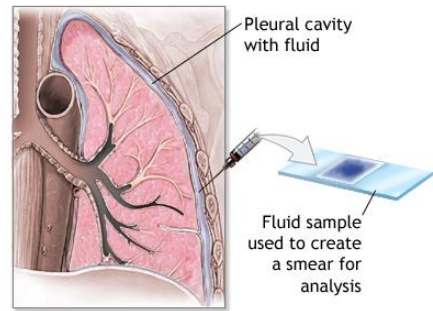
A)



B)



Γ)

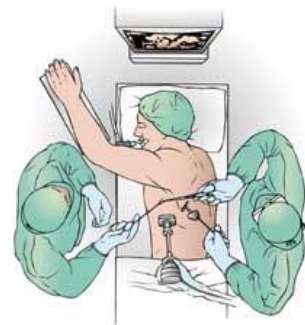
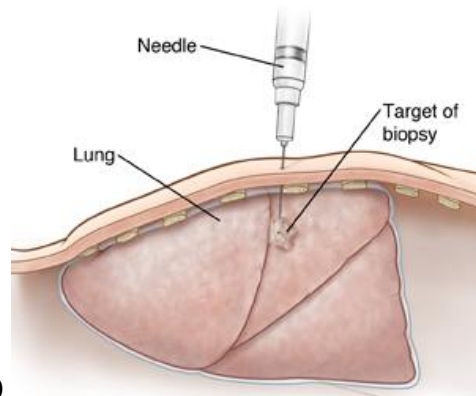


Δ)



E)

ADAM. Z)



H)

*Τεχνικές λήψης βιολογικού υλικού του πνεύμονα.*

Για την σταδιοποίηση χρησιμοποιείται η αξονική τομογραφία (CT), η ποζιτρονική τομογραφία (PET scan), ο υπέρηχος (US), η μαγνητική τομογραφία (MRI)<sup>23</sup> και η μεσοπνευμονοσκόπηση (εικ. Β) σε περίπτωση προσβολής μεσοπνευμόνιων λεμφαδένων<sup>3</sup>. Καινούριες μελέτες δείχνουν πως ο συνδυασμός της αξονικής τομογραφίας με την ποζιτρονική τομογραφία έχει πολύ καλύτερα αποτελέσματα για την ανίχνευση αλλά και σταδιοποίηση της νόσου σε σχέση με την κάθε μέθοδο ξεχωριστά<sup>6,7,25</sup>. Επίσης ο ενδοβρογχικός υπέρηχος με την δυνατότητα λήψης κυτταρολογικού υλικού (EBUS-TBNA) έχει δείξει πολύ καλά αποτελέσματα για τη σταδιοποίηση της νόσου, όσον αφορά τους μεσοπνευμόνιους λεμφαδένες. Είναι μία νέα απεικονιστική και επεμβατική μέθοδος η οποία μπορεί να αντικαταστήσει την μεσοπνευμονοσκόπηση, σε περίπτωση που δεν έχουν προσβληθεί οι υπαορτικοί και παραοισοφαγικοί λεμφαδένες<sup>8</sup>.

Η εξέλιξη της τεχνολογίας και των απεικονιστικών τεχνικών έχει βοηθήσει ώστε να είναι δυνατή η λήψη κυτταρολογικού υλικού με μεγάλα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας από αλλοιώσεις μεγέθους 0,8 – 1 cm<sup>9</sup>.

Η ταυτόχρονη εξέλιξη των μεθόδων της ανοσοϊστοχημείας και της ανοσοκυτταρολογίας μας δίνει σήμερα τη δυνατότητα να έχουμε αξιόπιστο αποτέλεσμα από μικρή ποσότητα βιολογικού υλικού<sup>10</sup> ακόμα και για μοριακές αναλύσεις, όπως για τον epidermal growth factor (EGFR)<sup>11</sup>. Όλα τα παραπάνω βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση<sup>11</sup>, αντιμετώπιση και παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα<sup>13</sup>.

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή, γίνεται σύμφωνα με το στάδιο εξέλιξης της νόσου αλλά και με την ανίχνευση των γονιδιακών μεταλλάξεων του όγκου. Είτε βρισκόμαστε στην αρχή της νόσου είτε σε υποτροπή μετά από θεραπεία η λήψη βιολογικού υλικού είναι αναγκαία<sup>4</sup>.

Εδώ έρχεται να βοηθήσει η επεμβατική ακτινολογία ώστε να μπορέσει να πάρει το καλύτερο δυνατό υλικό από το τμήμα του όγκου ή και των λεμφαδένων με τις λιγότερο δυνατές επιπλοκές και με όσο το δυνατό πιο ανώδυνο τρόπο.

Στη μελέτη αυτή θα συγκρίνουμε τις δύο τεχνικές οι οποίες εφαρμόζονται κατά κόρον από την επεμβατική ακτινολογία, στην διαδερμική βιοψία αλλοιώσεων του πνεύμονα. Η πρώτη αφορά την τεχνική απόσχισης ιστοτεμαχιδίου με ημιαυτόματο πιστόλι (**Tissue Core Biopsy, TCB, εικ.Β, σελ.7**) και η δεύτερη την τεχνική της αναρρόφησης (**Fine Needle Aspirate, FNA, εικ. Α, σελ.7**). Το μέγεθος της βελόνας και για τις δύο τεχνικές είναι 18G. Επίσης θα αναφερθούμε στο μέγεθος των αλλοιώσεων σε σχέση με το διαγνωστικό αποτέλεσμα.



*A) Chiba biopsy needle*



*B) Tru cut biopsy needle*

## Υλικά και μέθοδοι:

Εβδομήντα οχτώ ασθενείς υποβλήθηκαν στη διαδικασία της βιοψίας του πνεύμονα, εκ των οποίων οι εξήντα ένας ( 78%) ήταν άνδρες και οι δέκα επτά γυναίκες (22%). (Πίνακας 1)

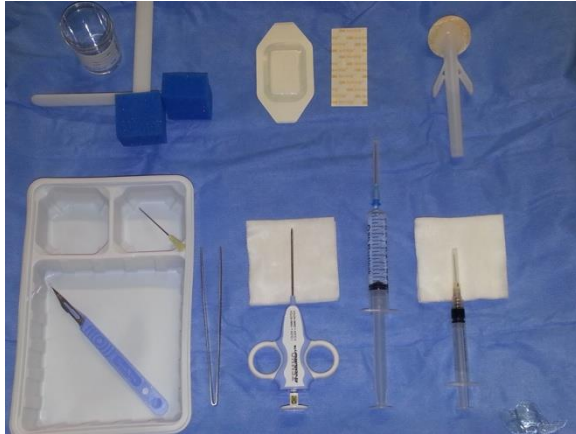
| Φύλο    |           |         |               |                    |
|---------|-----------|---------|---------------|--------------------|
|         | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
| F       | 17        | 21,8    | 21,8          | 21,8               |
| Valid M | 61        | 78,2    | 78,2          | 100,0              |
| Total   | 78        | 100,0   | 100,0         |                    |

Πίνακας 1: F: Γυναίκες, M: Άνδρες

Για να υποβληθούν στη διαδικασία της βιοψίας του πνεύμονα, όλοι οι ασθενείς ενημερώνονταν αρχικά για τον τρόπο πραγματοποίησης, τις επιπλοκές και τους κινδύνους της επεμβατικής πράξης. Η προετοιμασία τους ξεκινούσε μετά από την ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους. Απαραίτητος ήταν ο αιματολογικός έλεγχος του αιματοκρίτη, των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης πριν την έναρξη της επεμβατικής πράξης. Σε περίπτωση λήψης αντιπηκτικών φαρμάκων, η διακοπή τους για τέσσερεις ημέρες ήταν αναγκαία.

Στη συνέχεια γινόταν ελικοειδής αξονική τομογραφία του θώρακα χωρίς την έγχυση σκιαγραφικού, με το πάχος τομής να επιλέγεται με κριτήριο την καλύτερη ανάδειξη της αλλοίωσης . Η διαδρομή που θα ακολουθούσε η βελόνα σχεδιαζόταν εκείνη την στιγμή<sup>14</sup>. Έπειτα ακολουθούσε τοπική αντισηψία και η έγχυση τοπικού αναισθητικού (ξυλοκαΐνη), η οποία αφορούσε το δέρμα, τους υποδόριους ιστούς και τον πλευρικό υπεζωκότα.

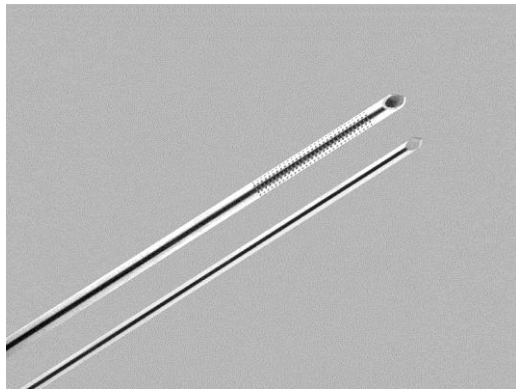




Τραπέζι προετοιμασίας του ασθενή για την λήψη βιοψίας (P. Mohaghegh<sup>1</sup>, S. Butt<sup>2</sup>; <sup>1</sup>London/UK, <sup>2</sup>Stanmore/UK).

Το κριτήριο για την χρήση είτε βελόνης με την τεχνική της αναρρόφησης για κυτταρολογική εξέταση (**Fine needle aspirate, FNA**) (**Cook medical, Chiba biopsy needle 18G, εικ. Α σελ. 7**) είτε ημιαυτόματης βελόνης βιοψίας (**Tsunami medical, Tru cut needle 18G, εικ. Β σελ. 7**) για ιστολογική εξέταση (**Tissue core biopsy, TCB**), ήταν το μέγεθος και η σύσταση της αλλοίωσης. Σε οζίδια μεγέθους **< 3 cm** χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της αναρρόφησης, για λήψη κυτταρολογικού υλικού (**FNA**), ενώ σε μεγαλύτερες μάζες **>3cm**, η τεχνική της βιοψίας με ημιαυτόματο πιστόλι για λήψη ιστοτεμαχιδίου (**TCB**)(**εικ.Α, σελ 10**). Τα 3cm επιλέχθηκαν ως κριτήριο καθώς σύμφωνα με την ορολογία της Fleishner Society οι εστιακές αλλοιώσεις **<3cm** ονομάζονται οζίδια ενώ αλλοιώσεις **>3cm** αναφέρονται ως μάζες. Επίσης στην βιβλιογραφία τα ποσοστά επιτυχίας λήψης ιστοτεμαχιδίου σε αλλοιώσεις άνω των 3 cm ανέρχονται στο 93.3%<sup>12</sup>, ενώ τα ποσοστά των επιπλοκών( π.χ. πνευμοθώρακας, αιμορραγία) αυξάνονται σε αλλοιώσεις **< 3cm**<sup>14</sup>.

Στις αλλοιώσεις των οποίων η πυκνότητα, μετά από μέτρηση με το πρόγραμμα πυκνοτήτων του αξονικού τομογράφου ήταν μικρότερη από 20 μονάδες Hounsfield (πυκνότητα ύδατος), επιλεγόταν η μέθοδος της αναρρόφησης (**FNA**)(**εικ.Α, σελ. 9**), ενώ όταν η πυκνότητα ήταν μεγαλύτερη των 20 μονάδων Hounsfield (πυκνότητα συμπαγούς μορφώματος) η τεχνική της λήψης ιστοτεμαχίου (**TCB**) ήταν η μέθοδος εκλογής. Στα περιστατικά όπου η αλλοίωση ήταν μικρότερη των 3cm και η πυκνότητα μεγαλύτερη των 20 μονάδων Hounsfield, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική FNA.



A)

A) Chiba needle

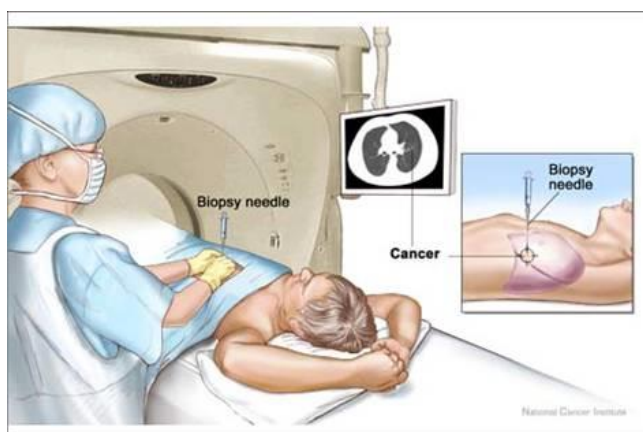


B)

B) Tru cut needle

Η θέση του ασθενή επιλεγόταν σύμφωνα με τα κριτήρια που περιγράφονται στην εργασία του Carol C. Wu<sup>16</sup>. Για να μειωθεί η πιθανότητα πρόκλησης πνευμοθώρακα, η βελόνα έπρεπε να διασχίζει όσο το δυνατό λιγότερο πνευμονικό παρέγχυμα και να μην τέμνει δύο φορές τον υπεζωκότα.

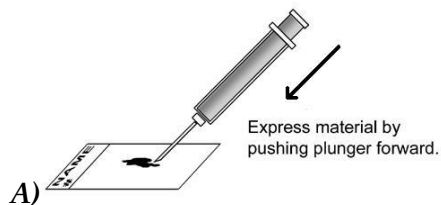
Η πρηνή θέση ήταν προτιμητέα, λόγω του ότι το οπίσθιο τμήμα των πλευρών κινείται λιγότερο με τις αναπνευστικές κινήσεις, τα μεσοπλεύρια διαστήματα είναι μεγαλύτερα σε σχέση με τα πρόσθια, ο ασθενής δεν βλέπει την βελόνα ενώ μετά την βιοψία το να ξαπλώσει ο ασθενής ύπτια είναι πιο ανεκτό από εκείνον σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη θέση.



([universityhospitalmartinique.fr](http://universityhospitalmartinique.fr))

Σχηματική απεικόνιση της θέσης του ασθενή για την είσοδο της βελόνας από το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα.

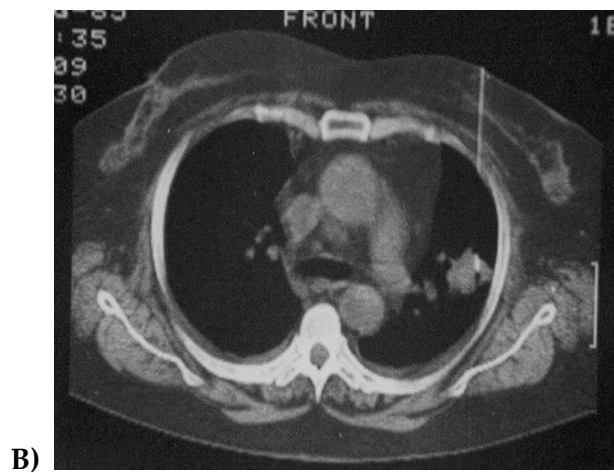
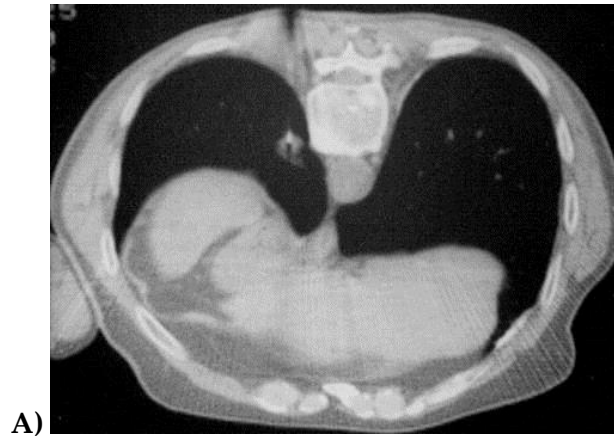
Για την κυτταρολογική εξέταση γινόταν εναπόθεση του δείγματος σε αντικειμενοφόρες πλάκες με εμφύσηση αέρα στη βελόνη προσαρμόζοντας μία σύριγγα των 10cc στο πίσω μέρος της (εικ. Α, σελ. 9). Έπειτα το υλικό απλωνόταν με την τεχνική της σύνθλιψης πάνω στην αντικειμενοφόρο πλάκα <sup>17</sup>.



<http://www.gloshospitals.nhs.uk/>

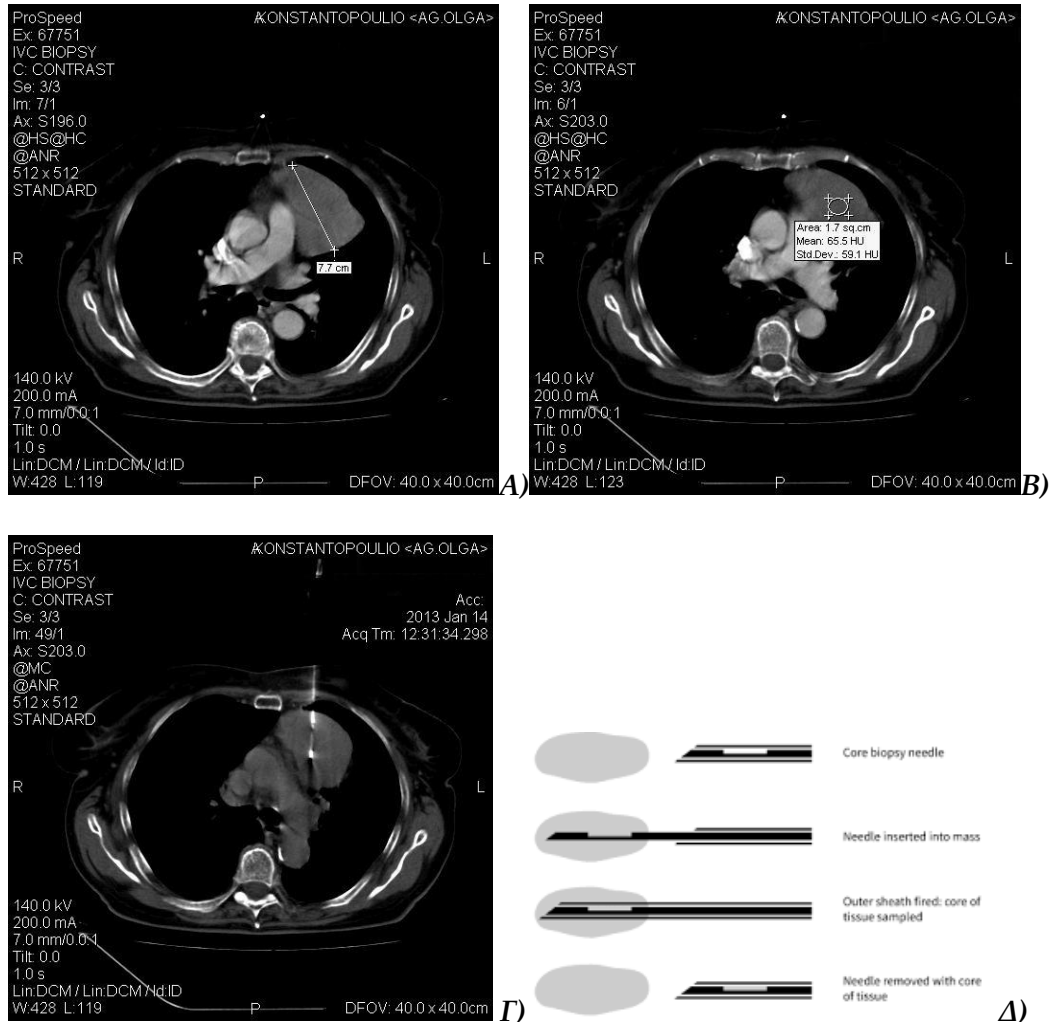


A) Σχηματική απεικόνιση της εναπόθεσης κυτταρολογικού υλικού στην αντικειμενοφόρο πλάκα. B) Μέτρηση της πυκνότητας εστιακής αλλοίωσης του πνεύμονα και του πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος (18.5HU). Η πυκνότητα αντιστοιχεί σε πυκνότητα ύδατος. Γ) Λήψη κυτταρολογικού υλικού με βελόνα Chiba 18G από το κέντρο της αλλοίωσης. Απεικονίζεται το ακτινοσκοπικό άκρο της βελόνας στο πρόσθιο τμήμα της μάζας.



*A) Λήψη βιολογικού υλικού για κυτταρολογική εξέταση με την μέθοδο της αναρρόφησης (FNA) από συμπαγή αλλοίωση μεγέθους 1,5cm. B) Η ίδια τεχνική εφαρμόζεται για λήψη κυτταρολογικού υλικού σε συμπαγή αλλοίωση μεγέθους 2,5cm.*

Για την τεχνική της βιοψίας, το κομμάτι ιστού απομακρυνόταν από την υποδοχή του πιστολιού βιοψίας με τη βοήθεια μίας βελόνης και εμβαπτιζόταν μέσα σε φορμόλη 10%. Στη συνέχεια τα δείγματα αποστέλλονταν στο ιστοπαθολογικό εργαστήριο της κλινικής<sup>15</sup>.



([is.better.care.co.za](http://is.better.care.co.za))

**A)** Μέτρηση προσθιοπίσθιας διαμέτρου (>3cm), εστιακής αλλοίωσης του πνεύμονα. **B)** Βιοψία με την τεχνική λήψης ιστοτεμαχιδίου (TCB) με βελόνα (Tru Cut). Απεικονίζεται σαφώς πιο ακτινοδιαυγές το τμήμα της βελόνας το οποίο θα αποσχίσει τον ιστό της αλλοίωσης. **Γ)** Μέτρηση της πυκνότητας της αλλοίωσης του πνεύμονα ( 65.5HU). Η πυκνότητα αυτή αντιστοιχεί σε πυκνότητα συμπαγούς ιστού. **Δ)** Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής της βιοψίας με ημιαυτόματο πιστόλι τύπου Tru – Cut.

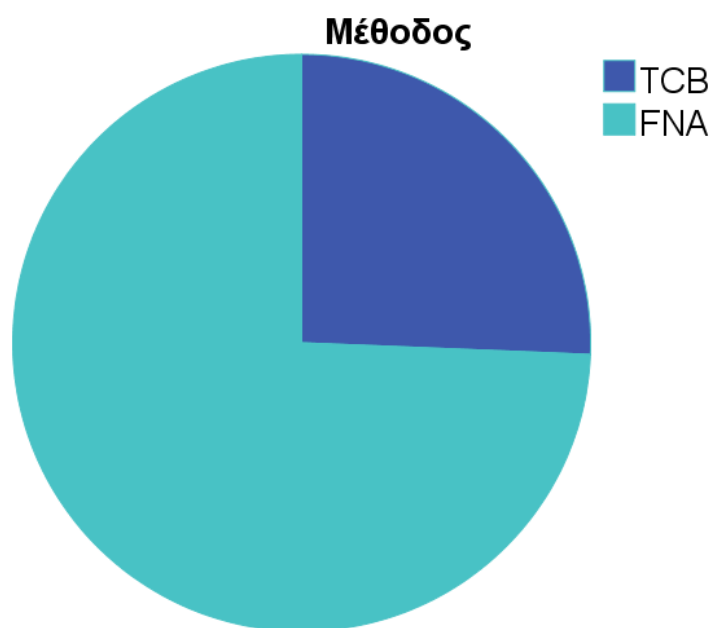
Οι παραπάνω διαδικασίες γίνονται πάντα από τον ίδιο επεμβατικό ακτινολόγο ο οποίος έχει μεγάλη εμπειρία στις βιοψίες του πνεύμονα. Οι ασθενείς αμέσως μετά την βιοψία ξάπλωναν έτσι ώστε το σημείο εισόδου της βελόνας να βρίσκεται προς τα κάτω. Μετά οδηγούνταν στο κρεβάτι τους και δεν τους επιτρεπόταν να σηκωθούν για τουλάχιστον 4 ώρες. Σε εκδήλωση συμπτωμάτων, όπως δυσκολία στην αναπνοή ή θωρακικός πόνος, γινόταν λήψη ακτινογραφίας θώρακος ώστε να αποκλειστεί η περίπτωση πνευμοθώρακα ή αιμορραγιών. Στις περιπτώσεις που η απομάκρυνση του αέρα από την θωρακική κοιλότητα κρίνόταν απαραίτητη, γινόταν τοποθέτηση καθετήρα 8 F και ο ασθενής μεταφερόταν για παρακολούθηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας<sup>15</sup>.

Άλλες επιπλοκές, όπως η αιμόπτυση και ο αιμοθώρακας αντιμετώπιζονταν στην μονάδα νοσηλείας. Στις περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν καμία επιπλοκή, μπορούσαν να αποχωρήσουν από την κλινική την επόμενη ημέρα.



## Αποτελέσματα:

Συνολικά έγινε λήψη δείγματος από αλλοιώσεις του θώρακα σε εβδομήντα οχτώ (N: 78) ασθενείς εκ των οποίων στους είκοσι (25.6%) εφαρμόστηκε η τεχνική της βιοψίας με ημιαυτόματο πιστόλι (TCB), ενώ στους υπόλοιπους πενήντα οχτώ (74.4%) το δείγμα πάρθηκε με την τεχνική της αναρρόφησης (FNA). (Πίνακας 2)



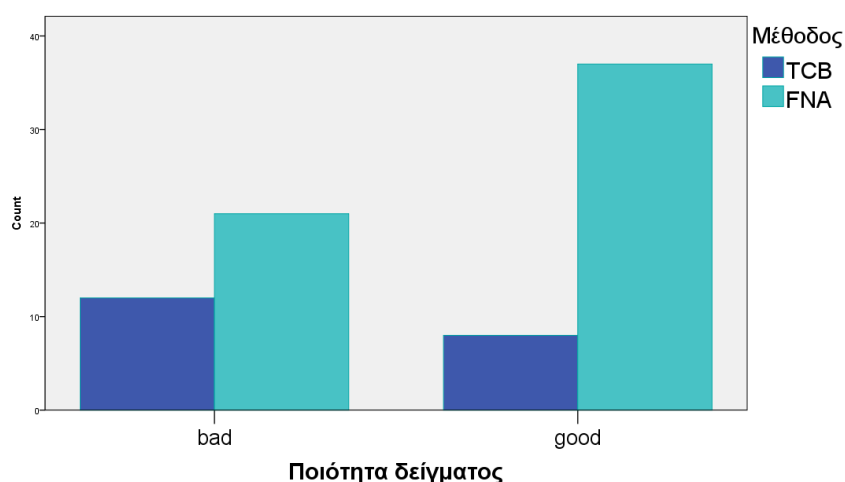
**Μέθοδος**

|           | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| TCB       | 20        | 25,6    | 25,6          | 25,6               |
| Valid FNA | 58        | 74,4    | 74,4          | 100,0              |
| Total     | 78        | 100,0   | 100,0         |                    |

Πίνακας 2

## Ποιότητα δείγματος:

Η ποιότητα του δείγματος εκτιμήθηκε από το ιστοπαθολογικό και κυτταρολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου. Η εκτίμηση βασιζόταν στα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά του αποσταλθέντος υλικού ( μέγεθος ιστού, σύσταση και επάρκεια) αλλά και μικροσκοπικά μετά την επεξεργασία του δείγματος. Συνολικά από τα 70 δείγματα (FNA + TCB) τα οποία αποστάλθηκαν, τα σαράντα πέντε (57,7%) θεωρήθηκαν ως **επαρκή (good)** και τα τριάντα τρία (42,3%) ως **ανεπαρκή (bad)**, σύμφωνα με τα **μακροσκοπικά** χαρακτηριστικά τους. (Πίνακες 3-4)



*Ποιότητα δείγματος συνολικά και για τις δύο μεθόδους.*

|            | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid bad  | 33        | 42,3    | 42,3          | 42,3               |
| Valid good | 45        | 57,7    | 57,7          | 100,0              |
| Total      | 78        | 100,0   | 100,0         |                    |

*Ποιότητα δείγματος \* Method Crosstabulation για την κάθε μέθοδο ξεχωριστά.*

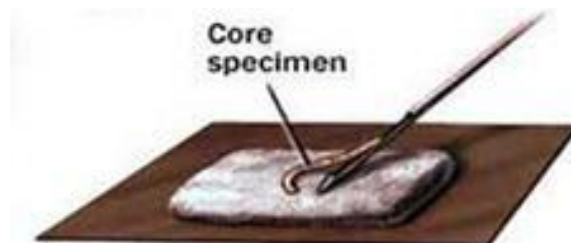
|                    |      | Method |     | Total |
|--------------------|------|--------|-----|-------|
|                    |      | TCB    | FNA |       |
| Ποιότητα δείγματος | bad  | 12     | 21  | 33    |
|                    | good | 8      | 37  | 45    |
| Total              |      | 20     | 58  | 78    |

Πίνακες 3-4



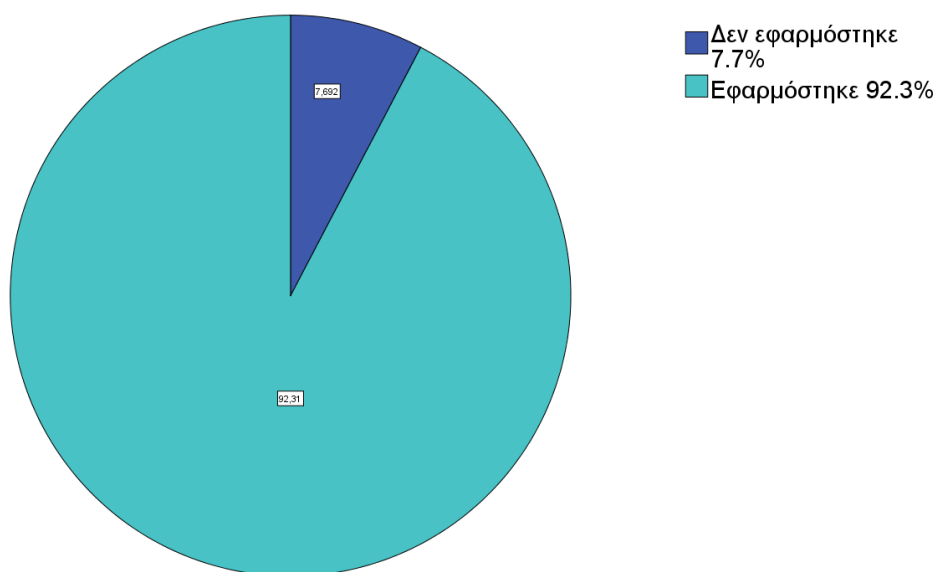
Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των βιοψιών **TCB** και των **FNA** βλέπουμε πως το εργαστήριο χαρακτηρίζει τις δώδεκα (**60%**) από τις είκοσι βιοψίες **TCB** ως ανεπαρκείς (**bad**) και τις οχτώ (**40%**) ως επαρκείς (**good**). Επιπρόσθετα τα είκοσι ένα (**36%**) κυτταρολογικά παρασκευάσματα (**FNA**) χαρακτηρίζονται ως ανεπαρκή (**bad**) ενώ τα τριάντα επτά (**63%**) ως επαρκή (**good**).

Σε ότι αναφορά το κομμάτι των βιοψιών (TCB) τα αποτελέσματά μας είναι πολύ χαμηλά (**40%**) σε σχέση με τις εργασίες του Arakawa και Nobushige στις οποίες τα ποσοστά **μακροσκοπικής** επάρκειας του βιολογικού υλικού ανέρχονται στο **90%** <sup>18,19</sup>.



## Περιστατικά στα οποία μπόρεσε να εφαρμοστεί η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας και της ανοσοκυτταρολογίας:

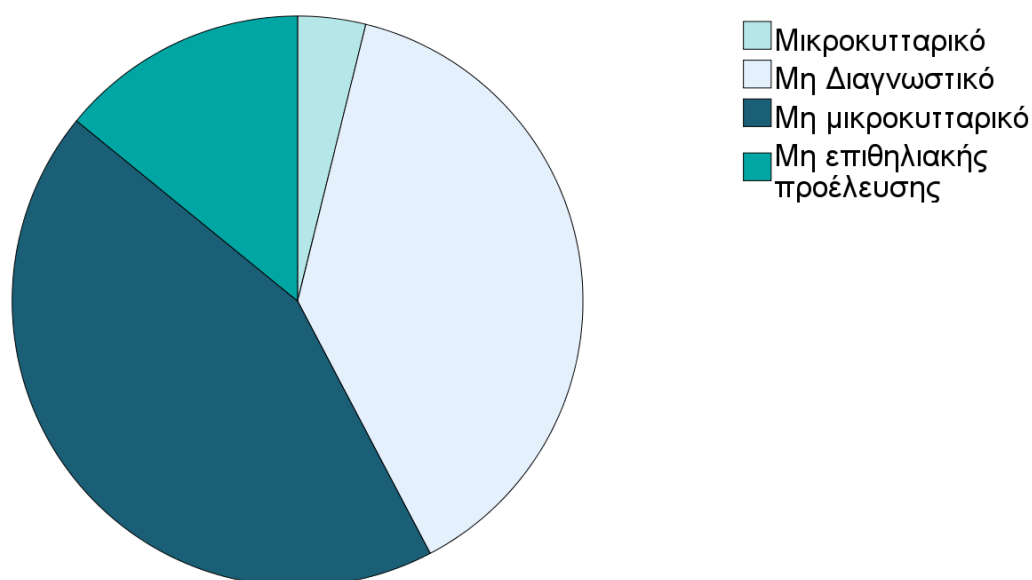
Στα δείγματα των **TCB** και των **FNA** ήταν εφικτό να γίνει η χρήση της ανοσοϊστοχημείας και της ανοσοκυτταρολογίας στο 92% των δειγμάτων ενώ στο 7.7% δεν μπόρεσε να γίνει.



Βλέπουμε πως ενώ μακροσκοπικά θεωρείτο ότι μόνο το 57.7% των δειγμάτων επαρκές, τελικά μπόρεσε να εξετασθεί με τη μέθοδο της ανοσοκυτταρολογίας και ανοσοϊστοχημείας το 92.3% του συνολικού αριθμού των αποσταθέντων υλικών. Οι Travis et al. αναφέρουν πως αν ο χειρισμός του δείγματος γίνει σωστά τότε μπορούν να εφαρμοστούν οι παραπάνω τεχνικές και να μπορέσει να χαρακτηριστεί η αλλοίωση επακριβώς<sup>4</sup>. Ο Stephen B. Solomon και οι συνεργάτες του έδειξαν πως, δείγματα τα οποία πάρθηκαν με βελόνες 18- 20 G ήταν επαρκή, ώστε να γίνει γονιδιακός έλεγχος για EGFR και KRAS, το οποίο είναι καθοριστικής σημασίας στην ασφαλή θεραπεία του ασθενή<sup>11</sup>.

## Ιστοπαθολογικά και κυτταρολογικά αποτελέσματα:

Τα αποτελέσματα αφορούσαν τον χαρακτηρισμό του τύπου της αλλοίωσης ως καλοήθη ή κακοήθη, πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή και την τελική διάγνωση. Από τα εβδομήντα οχτώ δείγματα που εξετάστηκαν τα τριάντα (38.7%) ήταν μη διαγνωστικά και η διαδικασία έπρεπε να επαναληφθεί. Περαιτέρω βρέθηκε πως οι τριάντα τέσσερις (43.6%) ασθενείς διαγνώστηκαν με μη μικρο- κυτταρικό τύπο καρκίνου, τρεις (3.8%) με μικρο- κυτταρικό και οι υπόλοιποι έντεκα (14.1%) είχαν μεταστατικές αλλοιώσεις μη επιθηλιακής προέλευσης (P<0.05). Η μελέτη της σημαντικότητας έγινε με την μέθοδο της ANOVA. (Πίνακας 5-6)



Χαρακτηρισμός της βλάβης

|                           | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Μη διαγνωστικό            | 30        | 38,5    | 38,5          | 38,5               |
| Μη μικρ/κό                | 34        | 43,6    | 43,6          | 82,1               |
| Μικροκυττ/κό              | 3         | 3,8     | 3,8           | 85,9               |
| Μη επιθηλιακής προέλευσης | 11        | 14,1    | 14,1          | 100,0              |
| Total                     | 78        | 100,0   | 100,0         |                    |

Πίνακας 5

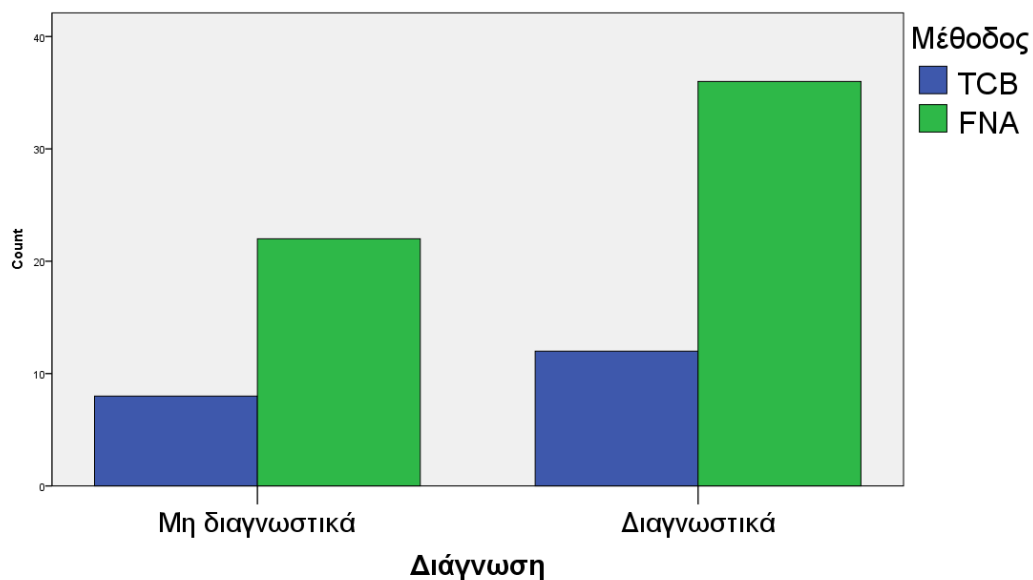
### ANOVA

V1

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| Between Groups | 4220,075       | 3  | 1406,692    | 2,947 | ,038 |
| Within Groups  | 35319,425      | 74 | 477,290     |       |      |
| Total          | 39539,500      | 77 |             |       |      |

Πίνακας 6

### Διαγνωστική ακρίβεια συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους, FNA vs TCB:



*Ποια δείγματα ήταν διαγνωστικά ανάλογα με την μέθοδο με την οποία πάρθηκαν.*

|            |                | Method |     | Total |
|------------|----------------|--------|-----|-------|
|            |                | Biopsy | FNA |       |
| Diagnostic | Non Diagnostic | 8      | 22  | 30    |
|            | Diagnostic     | 12     | 36  | 48    |
| Total      |                | 20     | 58  | 78    |

Πίνακας 7

| Symmetric Measures   |                      |       |                                |                        |                   |
|----------------------|----------------------|-------|--------------------------------|------------------------|-------------------|
|                      |                      | Value | Asymp. Std. Error <sup>a</sup> | Approx. T <sup>b</sup> | Approx. Sig.      |
| Interval by Interval | Pearson's R          | ,019  | ,114                           | ,162                   | ,872 <sup>c</sup> |
| Ordinal by Ordinal   | Spearman Correlation | ,019  | ,114                           | ,162                   | ,872 <sup>c</sup> |
| N of Valid Cases     |                      | 78    |                                |                        |                   |

- a. Not assuming the null hypothesis.  
 b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.  
 c. Based on normal approximation.

Πίνακας 8

Στη δική μας μελέτη, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου της βιοψίας **TCB** ανέρχεται στο **60%** ενώ των **FNA** στο **62%**. Λόγω του ότι ο αριθμός των δειγμάτων τα οποία πάρθηκαν με βιοψία **TCB** ήταν μικρός, βλέπουμε πως το αποτέλεσμα, σύμφωνα με την Pearson's R και την Spearman Correlation μεθόδους, δεν είναι στατιστικά σημαντικό (**p:0.87**). (Πίνακες 7-8) Αντίθετα ο Arakawa έδειξε πως η ειδικότητα της μεθόδου της βιοψίας (**TCB**) είναι **75.8%** και της μεθόδου της αναρρόφησης (**FNA**) **71.7%**<sup>18</sup>. Ο Heyer ανέβασε το ποσοστό στην συνολική διαγνωστική ακρίβεια των βιοψιών (**TCB**) στο **95%**<sup>14</sup>.

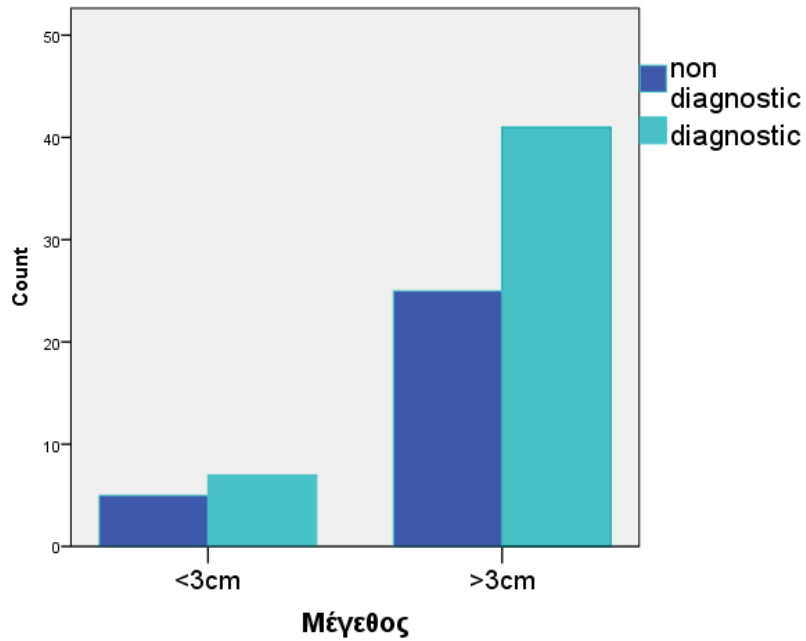
**Συσχέτιση μεγέθους αλλοίωσης( <3cm vs >3cm) και  
διαγνωστικού αποτελέσματος:**

Στη δική μας μελέτη εκτιμήσαμε το μέγεθος της αλλοίωσης σε σχέση με την διαγνωστική ακρίβεια των μεθόδων που επιλέξαμε. Παρόλο που τα αποτελέσματά μας δεν είναι στατιστικά σημαντικά (**p:0.8**) (Πίνακας 10-11), τα περισσότερα δείγματα που ήταν διαγνωστικά προήλθαν από αλλοιώσεις μεγέθους μεγαλύτερου των τριών εκατοστών (**N= 41**) (Πίνακας 9). Αξίζει να αναφέρουμε την εργασία του Tsukala et al. σύμφωνα με την οποία η διαγνωστική ακρίβεια αυξανόταν ανάλογα με την αύξηση της διαμέτρου της αλλοίωσης. Για αλλοιώσεις μεγέθους **6-10mm** ήταν **66.7%**, για αλλοιώσεις μεγέθους **11-20mm** ήταν **78.9%**, για μέγεθος **21-30mm** η ακρίβεια έφθανε το **86.7%** και τέλος για αλλοιώσεις **31-50mm** το **93.3%**<sup>15</sup>.

**Μέγεθος \* diagnostic Crosstabulation**

| Count   |      | diagnostic |     | Total |
|---------|------|------------|-----|-------|
|         |      | no         | yes |       |
| Μέγεθος | <3cm | 5          | 7   | 12    |
|         | >3cm | 25         | 41  | 66    |
| Total   |      | 30         | 48  | 78    |

*Πίνακας 9*



#### Chi-Square Tests

|                                    | Value             | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | ,062 <sup>a</sup> | 1  | ,804                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | ,000              | 1  | 1,000                 |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | ,061              | 1  | ,805                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                   |    |                       | 1,000                | ,522                 |
| N of Valid Cases                   | 78                |    |                       |                      |                      |

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,62.

b. Computed only for a 2x2 table

#### Πίνακας 10

#### ANOVA

| diagnostic     |                |    |             |      |      |
|----------------|----------------|----|-------------|------|------|
|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F    | Sig. |
| Between Groups | ,015           | 1  | ,015        | ,060 | ,807 |
| Within Groups  | 18,447         | 76 | ,243        |      |      |
| Total          | 18,462         | 77 |             |      |      |

#### Πίνακας 11

## Επιπλοκές:

Στους ασθενείς στους οποίους διενεργήθηκε η διαδικασία της βιοψίας δεν υπήρξαν επιπλοκές. Αντίθετα στους ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε κυτταρολογική εξέταση (FNA) παρατηρήθηκε η περίπτωση ενός ασθενή με πνευμοθώρακα(1,3%) στον οποίο χρειάστηκε να τοποθετηθεί παροχετευτικός σωλήνας (bilau) και ενός ασθενή με αιμόπτυση (1,3%), η οποία αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Συνολικά το ποσοστό των επιπλοκών ήταν 2.6% ( $p < 0.05$ ) (Πίνακες 12-13). Μία εργασία η οποία αφορούσε 5.444 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν στην διαδικασία της βιοψίας του πνεύμονα και με τις δύο μεθόδους, κατά τον Richardson et al., έδειξε πως τα ποσοστά του πνευμοθώρακα είναι παρόμοια για την μέθοδο της βιοψίας με αυτόματο πιστόλι (TCB) (18.9%) και για την μέθοδο της αναρρόφησης (FNA)(18.3%)<sup>20</sup>. Σύμφωνα με την ίδια εργασία το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν αιμόπτυση μετά την επέμβαση ήταν 5.3%, ενώ των ασθενών που εμφάνισαν πνευμοθώρακα στον οποίο χρειάστηκε να τοποθετηθεί παροχέτευση 3.1%<sup>20</sup>.

Επιπλοκές

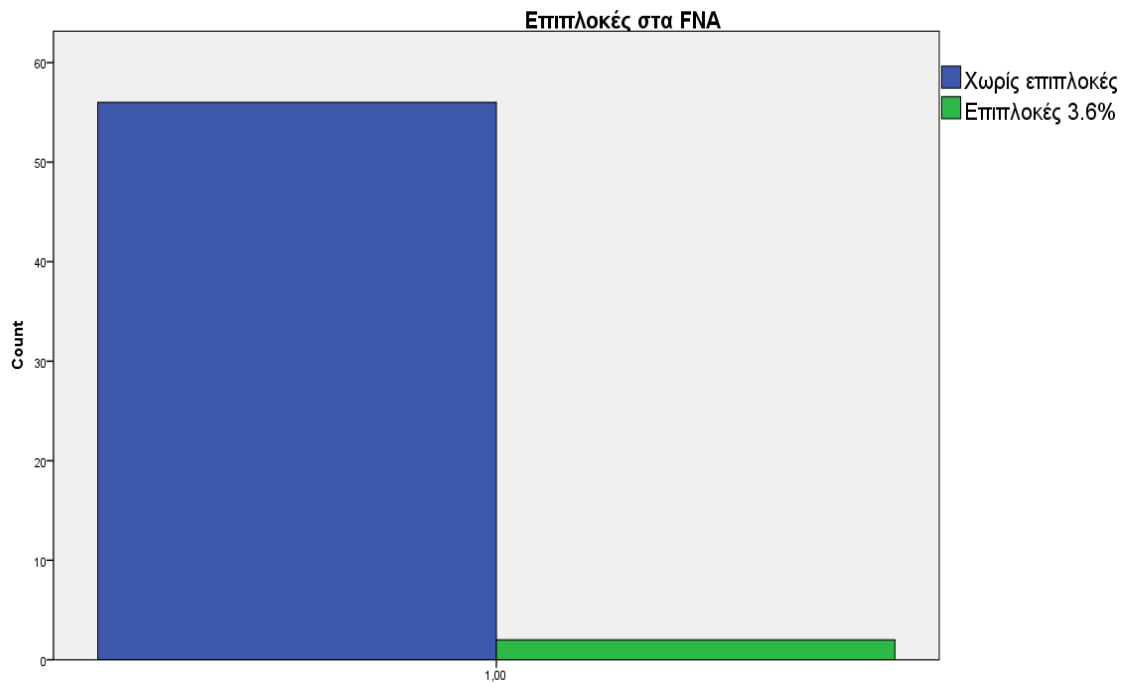
|           | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid no  | 76        | 97,4    | 97,4          | 97,4               |
| Valid yes | 2         | 2,6     | 2,6           | 100,0              |
| Total     | 78        | 100,0   | 100,0         |                    |

One-Sample Statistics

|            | N  | Mean  | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|------------|----|-------|----------------|-----------------|
| sideffects | 78 | ,0256 | ,15908         | ,01801          |

Πίνακες 12- 13





## Συζήτηση:

Συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους μεταξύ τους (**TCB vs FNA**) ως προς την αποτελεσματικότητα και τις επιπλοκές, τα αποτελέσματά μας δεν είναι επαρκή, καθώς ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκαν στην διαδικασία της βιοψίας με ημιαυτόματο πιστόλι (**TCB**) δεν είναι στατιστικά σημαντικός σε σχέση με τον αριθμό των ασθενών που υποβλήθηκαν στην διαδικασία λήψης βιολογικού υλικού με την μέθοδο της αναρρόφησης (**FNA**). Η σημαντικότητα της μελέτης μας φαίνεται στον συνολικό αριθμό των περιστατικών όσο αναφορά τις επιπλοκές (**P:0.015**) όπου τα ποσοστά είναι πολύ μικρά (**2.6%**). Θα μπορούσαμε να πούμε πως και οι δύο τεχνικές είναι αρκετά ασφαλείς εφόσον γίνονται υπό τις κατάλληλες προϋποθέσεις<sup>20,25-28</sup>.

Αναφέρεται πως τα ποσοστά εμφάνισης πνευμοθώρακα όσο αναφορά τη μέθοδο FNA εξαρτώνται από τον αριθμό των παρακεντήσεων, το μέγεθος της αλλοίωσης, το βάθος εντόπισης της αλλοίωσης, την εμπειρία του επεμβατικού ακτινολόγου, το μήκος της βελόνας και από τον όγκο του εκπνεόμενου αέρα ανά δευτερόλεπτο κατά την διαδικασία της παρακέντησης από τον ασθενή<sup>20,25</sup>.

Για την μέθοδο **TCB** τα περιστατικά εμφάνισης πνευμοθώρακα αυξάνονται με την μείωση του μεγέθους της αλλοίωσης και την αύξηση του βάθους εντόπισής της<sup>14</sup>. Σύμφωνα με τους Travis et Al ο συνδυασμός της κυτταρολογικής εξέτασης μαζί με την βιοψία ανεβάζουν την διαγνωστική ακρίβεια στο **100%**<sup>4</sup>. Έτσι συνιστάται να γίνεται λήψη βιολογικού υλικού και με τις δύο μεθόδους. Η ακρίβεια της κυτταρολογικής εξέτασης αυξάνεται περαιτέρω αν υπάρχει η δυνατότητα για δημιουργία κυτταρικών blocks (**cell blocks**), τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην μοριακή βιολογία και στην ανοσοϊστοχημεία<sup>4</sup>.

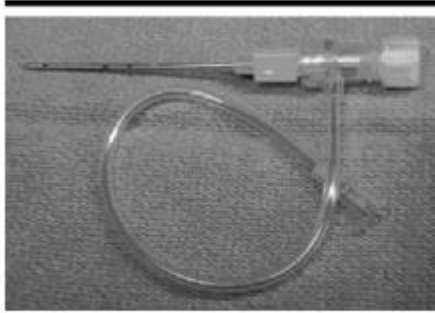
## Συμπέρασμα:

Η ιστολογική διερεύνηση των αλλοιώσεων του πνεύμονα είναι αναπόσπαστο κομμάτι της διάγνωσης στην ιατρική σήμερα. Η εξέλιξη της απεικόνισης και των τεχνικών της βιοψίας του πνεύμονα έχει μειώσει κατά πολύ τις επιπλοκές και την διάρκεια της μετεπεμβατικής νοσηλείας του ασθενή. Η ταυτόχρονη ανάπτυξη της ανοσοϊστολογίας, ανοσοκυτταρολογίας και της μοριακής βιολογίας μειώνει τα ποσοστά των μη διαγνωστικών δειγμάτων και ταυτόχρονα μειώνεται η ανάγκη για επανάληψη της βιοψίας.

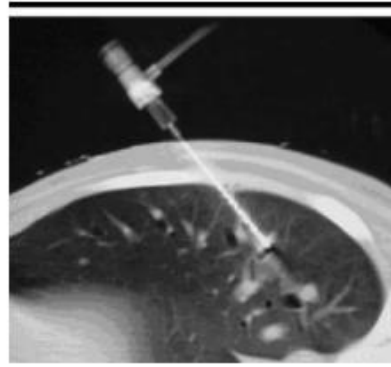
Το 2011 έγινε μία σύμπραξη του διεθνή οργανισμού μελέτης του καρκίνου του πνεύμονα, της Αμερικανικής εταιρίας του θώρακα και της Ευρωπαϊκής εταιρίας αναπνευστικών νοσημάτων, με σκοπό την σαφή κατηγοριοποίηση των καρκίνου του πνεύμονα. Στο περιοδικό στο οποίο δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα (Journal of Thoracic Oncology Volume6, Number2, February 2011) αναφέρονται όλα τα χαρακτηριστικά των κατηγοριών του καρκίνου του πνεύμονα, ανά ειδικότητα<sup>4</sup>. Σύμφωνα με αυτή τη δημοσίευση όλες οι ειδικότητες παίζουν σημαντικό ρόλο καθώς η μία εξαρτάται από την άλλη ώστε να μπορέσει να βγει μία διάγνωση σε επίπεδο μοριακής ανάλυσης η οποία θα καθορίσει την θεραπεία για τον κάθε ασθενή εξατομικευμένα.

Παρόλη την ταχεία εξέλιξη των απεικονιστικών τεχνικών ( PetCT,SPECT/CT), η ανάγκη για ιστολογική εξέταση των αλλοιώσεων παραμένει. Σαν αποτέλεσμα, οι μικρό -επεμβατικές μέθοδοι, για την λήψη βιολογικού υλικού, θα εξελίσσονται προσπαθώντας να περιορίσουν τους κινδύνους, να αυξήσουν την διαγνωστική ακρίβεια και να μειώσουν την παραμονή του ασθενή στο νοσοκομείο. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφέρουμε μία καινούργια τεχνική για τη λήψη βιοψιών του πνεύμονα με τη βοήθεια ενδοσκοπικού υπέρηχου (**EBUS-TBNA**). Σε αυτή τη μέθοδο αναφέρεται στην εργασία του ο F.J.F. Herth, η οποία έδειξε πως έχει τα ίδια ποσοστά επιτυχίας για αλλοιώσεις μεγαλύτερες των τριών εκατοστών ( > **3cm**) σε σύγκριση με την χρήση του ακτινοσκόπιου. Έτσι ο ασθενής και το προσωπικό δεν εκτίθενται σε ακτινοβολία αλλά περιορίζονται και οι επιπλοκές για τον ασθενή<sup>22</sup>.

Επιπρόσθετα είναι σκόπιμο να αναφερθούμε σε μία καινούργια συσκευή η οποία προσαρμόζεται στη βελόνα βιοψίας και ο σκοπός της είναι να μειώσει τα ποσοστά εμφάνισης πνευμοθώρακα κατά την διάρκεια της επέμβασης<sup>23</sup>. Η συσκευή βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο ( **εικ. A & B, σελ. 28**).



A)



B)

A) Φωτογραφία της πειραματικής συσκευής, η οποία βοηθά στην αποφυγή του πνευμοθώρακα κατά την βιοψία του πνεύμονα. Β) Την ώρα της λήψης υλικού υπό αξονικό τομογράφο φαίνεται πως δεν έχει δημιουργηθεί πνευμοθώρακας. ( Frank A. Morello, *Radiology* (2005) 235:1045-1049).

## **Βιβλιογραφία:**

- 1) Jokke Wyrants, MD et al. Radiol Clin N Am 45 (2007)609- 625.
- 2) Lauren Collins, Christopher Haines, Robert Perkel, Robert E. Enck( Am Fam Physicians 2007;75:56-63)
- 3) Julian R. Molina, Ping Yang.( Mayo Clinic proc. May2008;83(5):584-594)
- 4) William D. Travis et al. International Association for the study of Lung Cancer/ American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology. Volume 6, Number2, February 2011.
- 5) M. Patricia Rivera, Momen M.Wahidi. Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> edition ACCP guidelines.( Chest)
- 6) Gerald Antoch, MD Non- Small Cell Lung Cancer: Dual Modality Pet/CT in Preoperative Staging. Radiology 2003;229:526-553.
- 7) Chin A Yi, MD et al. Tissue Characterization of solitary Pulmonary Nodule: Comparative study between Helical Dynamic CT and Integrated Pet/CT. J Nucl Med 2006;47:443-450.
- 8) Kazuhiro Yasufuku, MD, FCCP et al. Chest 2006; 130: 710- 718
- 9) Michael J. Wallace, Savitri Krishnamurthy, Lyle D. Broemeling, Sanjay Gupta, Kamran Ahrar, Frank A. Morello, Marshall E. Hicks. Ct- guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small ( $\leq 1$ -cm) pulmonary lesions. (Radiology (2002) 225:283-828).
- 10) Stojic et al. J (Buon 2013 Jan- Mar;18(1):176-87)
- 11) Stephen B. Solomon, Maureen F. Zakowski, William Pao, RaymondH. Thorton, Marc Ladanyi, Mark G. Kris, Valerie W. Rush, Nayer A. Rizvi. ( AJR Am J Roentgenol (210) 194(1):266-269).
- 12) Terry Jefferson, Leung Samuel, Laskin Janessa, Lesslie Kevin O., Gown Allen, Ionescu Diana N. (American journal of Surgical Pathology (2002) 180:173-179).
- 13) T.-C. Hsia, C.-C. Lin, J-J. Wang, S.-T. Ho, A. Kao. Relationship between chemotherapy response of small cell cancer and P-glycoprotein or
- 14) Christoph M. Heyer, Stefanie Reichelt, Soeren A. Peters, Joerg W. Walther, Klaus-Michael Muller, Volkmar Nicolas. Computed tomography-navigated transthoracic core biopsy of pulmonary lesions: Which factors affect diagnostic yield and complication rates? (Acad Radiol (2008) 15:1017-1026).
- 15) Hiroshi Tsukada, Toshiteru Satou, Akira Iwashima, Takahiro Shuma. Diagnostic accuracy of CT- guided automated needle biopsy of lung nodules. (AJR (2000)175:239- 243).

- 16) Carol C. Wu, Michael M. Maher, Jo- Anne O. Shepard. Ct-guided percutaneous needle biopsy of the chest: Preprocedural avaluation and technique. (AJR (2011) 196:W511-W514).
- 17) Karl T.K.Chen(1990) Diagnostic cytology: 235-242.
- 18) H. Arakawa , Y. Nakajima, Y. Kurihara, H. Niimi, T. Ishikawa. Ct –guided Needle biopsy: A comparison between automated biopsy gun and fine needle aspiration. (Clinical Radiology (1996)51, 503-506).
- 19) Nobushige Hayashi, Toyohiko Sakai, Manabu Kitagawa, Tatsuya Kimoto, Rika Inagaki, Yasushi Ishii, Sakon Noriki, Yoshiaki Imamura. Ct- guided biopsy of pulmonary nodules less than 3 cm: Usefulness of the spring-operated core biopsy needle and frozen section pathologic diagnosis. (AJR 1998; 1709:329).
- 20) C. M. Richardson, K. S. Pointon, A.R. Manhire, J.T. Macfarlane. Percutaneous lung biopsies: a survey of UK practice based on 5444 biopsies. (The British Journal of Radiology, 75 (2002) 731-735).
- 21) Yoshiharu Ohno, Hiroto Hatabu, Daisuke Takenada, Takanori Higashino, Hirokazu Watanabe, Chiho Ohbayashi, Kazuro Sigamura. Ct-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small ( $\leq 20$ mm) solitary pulmonary nodules. (AJR (2003) 180:1665-1669).
- 22) F.J.F. Herth, A. Ernst, H.D. Becker. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. ( European Respiratory Journal (2002) 20 972-974).
- 23) Frank A. Morello. Radiology (2005) 235:1045-1049
- 24) Gerald Antoch et al. Accuracy of Whole- body Dual – Modality Fluorine-18-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography ( FDG-PET/CT) for Tumor Steging in Solid Tumors: Comparison with CT and Pet. Journal of clinical oncology Volume 22 Number 21 November 1 2004
- 25) Kee-Min Yeou, I-Hao Su, Kuang-Tse Pan, Pei-Kwei Tsay, Kar-Wai Lui, Yun-Chung Cheung, Andy Shau-Bin. Risk factors of pneumothorax and bleeding. Multivariate analysis of 660 ct-guided coaxial cutting needle lung biopsies. (Chest (2004) 126:748-754).
- 26) Noriyuki Tomiyama, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: A survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. European Journal of Radiology 59 (2006) 60-64.
- 27) F. Laurent, V. Latrabe, B. Vergier, M. Mataudon, J-M. Vernejoux, J. Dubrez. Ct- guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20mm: result with an automated 20- gauge coaxial cutting needle. (Clinical Radiology (2000) 55, 281- 287).

28) Huanqi Li, et al. Diagnostic Accuracy and Safety of CT- Guided percutaneous Needle Aspiration Biopsy of The Lung. AJR 1996;176:105-109