

ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยพยาธิสภาพในปอด จากสิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยา

วันวิสา จันทร์หมื่นไวย, พ.บ.*

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในปอด ช่วงระยะเวลา 1 มกราคม 2558-31 ธันวาคม 2559 ในกลุ่มงานพยาธิวิทยาภาค โรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา จำนวนทั้งหมด 324 ราย ซึ่งได้รับการส่งกล้องตรวจหลอดลม (fiberoptic flexible bronchoscopy) เพื่อเก็บสิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยาจาก Bronchial washing และ Bronchoalveolar lavage ร่วมกับตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา (Tissue biopsy) เพื่อศึกษาถึงความสามารถในการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยา โดยใช้ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเป็น gold standard สิ่งส่งตรวจจาก Bronchial washing cytology จำนวน 204 (63%) ราย และ Bronchoalveolar lavage cytology จำนวน 120 (37%) ราย จากการศึกษา Bronchial washing cytology พบความไวในการวินิจฉัย 39.4 %, ความจำเพาะในการวินิจฉัย 98.1%, ความถูกต้องในการวินิจฉัย 69.6 % และ Bronchoalveolar lavage cytology พบความไวในการวินิจฉัย 36.2%, ความจำเพาะในการวินิจฉัย 95.9 %, ความถูกต้องในการวินิจฉัย 72.5% ในกลุ่มที่มีผลชิ้นเนื้อเป็นมะเร็ง ช่วงอายุที่พบบ่อยคือ 61-70 ปี สัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1.8:1 และพบในปอดมากกว่าปอดซ้าย อาการ ที่มาพบแพทย์บ่อยได้แก่ไอ (66.4%) และหอบเหนื่อย (39.8%) ชนิดของมะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ adenocarcinoma (62.1%) พบประวัติการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยมะเร็ง 64.3 % โดยสรุปสิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยา ทั้งจาก Bronchial washing และ Bronchoalveolar lavage ยังเป็นวิธีที่ให้ผลการวินิจฉัยที่ได้ค่อนข้างดี รวดเร็ว ปลอดภัย และประหยัด

คำสำคัญ: Bronchial washing, Bronchoalveolar lavage, เซลล์วิทยา, ความสามารถในการวินิจฉัย

Astract: Efficacy of respiratory cytology in the diagnosis of lung lesion

Wanwisa Junmuenwai, M.D.*

*Department of Anatomical Pathology, Maharat Nakorn Ratchasima Hospital, Nakorn Ratchasima, 30000

Nakhon Racth Med Bull 2018; 40: 7-13.

All 324 cases were investigated for the lung lesion between January 2015 and December 2016 in Department of Anatomical Pathology of Maharat Nakorn Ratchasima Hospital, under the fiberoptic flexible bronchoscopy for collecting the samples of bronchoalveolar lavage and bronchial washing for cytology as well as simultaneous bronchial biopsy for histology. All samples were taken and processed under standard procedures of cytology and histology. The aim of this study was to evaluate diagnostic efficacy of Bronchial wash and Bronchoalveolar lavage cytology, compared with the bronchial biopsy as the gold standard diagnostic test. There were 204 samples of Bronchial wash cytology (63%) and 120 of Bronchoalveolar lavage (37%). The bronchial wash cytology showed the sensitivity 39.4%, specificity 98.1% and accuracy 69.6%. The bronchoalveolar lavage cytology showed the sensitivity 36.2%, specificity 95.9% and accuracy 72.5%. In the patients with malignant histopathology, the most common age group was between 61 and 70 years of age, male to female ratio was 1.8: 1 and the right lung was predominantly found (56.9%). The common presenting symptoms were cough (66.4%) and dyspnea (39.8%). The most common type of tumor was adenocarcinoma (62.1%). Smoking was found in 64.3 % of malignancy group. It was concluded that bronchial wash cytology and bronchoalveolar lavage cytology were a safe, rapid and cost-effective tool for the diagnosis.

Key words: Bronchial washing, Bronchoalveolar lavage, Cytology, Diagnostic efficacy

บทนำ

มะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยทั่วโลก ในปี ค.ศ. 2012 พบการตายจากมะเร็งปอดถึง 1.6 ล้านคนทั่วโลก⁽¹⁾ และพบเป็นสาเหตุการตายเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จากข้อมูลอุบัติการณ์มะเร็งในประเทศไทย ปี ค.ศ. 2010-2012 ในเพศชาย มะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 อุบัติการณ์ 22.7/100,000 ราย คนไข้ใหม่ 7,246 ราย/ปี ส่วนเพศหญิงพบบ่อยเป็นอันดับที่ 5 อุบัติการณ์ 10.1/100,000 ราย คนไข้ใหม่ 3,336 ราย/ปี⁽²⁾ ระยะของโรคที่พบมีผลต่อการรักษาและรอดชีวิต การวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดได้ตั้งแต่ ระยะเริ่มต้นจึงช่วยลดอัตราการตาย และทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น ด้วยการส่องตรวจหลอดลม (fiberoptic flexible bronchoscopy) ทำให้สามารถเก็บสิ่งส่งตรวจในบริเวณที่มีพยาธิสภาพโดยตรงได้มากขึ้น ทั้งยังตรวจได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของโรค สิ่งส่งตรวจสามารถทำได้หลายวิธีได้แก่ การตรวจทางเซลล์วิทยา (bron-

chial washing, bronchoalveolar lavage, bronchial brushing and FNAC) รวมถึงการส่งตรวจทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อ (Tissue biopsy) ด้วยการตรวจจากชิ้นเนื้อและเซลล์วิทยา เป็นวิธีที่ทำให้ผลการวินิจฉัยมีประสิทธิภาพมากขึ้น⁽³⁾ ผลการวินิจฉัยมีความแม่นยำ ประหยัด ปลอดภัย รวดเร็ว และแพร่หลายในปัจจุบัน

ในงานวิจัยนี้วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องในการวินิจฉัยพยาธิสภาพในปอด ของสิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยาภายในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ได้แก่ การทำ bronchial washing และ bronchoalveolar lavage เมื่อเทียบกับผลวินิจฉัยจากสิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อ รวมถึงศึกษาอุบัติการณ์ และความชุกในการเกิดโรคมะเร็งปอด จำแนกเป็น เพศ อายุ ประวัติการสูบบุหรี่ อาการแสดง ตำแหน่งรอยโรค และชนิดของมะเร็งที่พบในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2559

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาเก็บข้อมูลย้อนหลัง (descriptive retrospective study) ที่กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาควิภาค โรงพยาบาลมหาสารคามระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2559 จำนวน 324 ราย ที่มาพบแพทย์ด้วยอาการผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ และทำ flexible fiberoptic bronchoscopy โดยอายุรแพทย์ทรวงอกมีการส่งตรวจทางเซลล์วิทยา ได้แก่ Bronchial washing, Bronchoalveolar lavage ร่วมกับตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา โดยถือว่าผลการตรวจชิ้นเนื้อเป็น gold standard สิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยาจาก Bronchial washing และ Bronchoalveolar lavage จะถูกปั่นโดย cytospin 1,300 รอบ/นาที ระยะเวลา 3 นาที หลังจากนั้นผ่านการ fixed ใน 95% ethyl alcohol และทำการ ย้อมสีด้วย Papanicolaou stain สำหรับชิ้นเนื้อส่งตรวจ ทางพยาธิวิทยาจะถูกแช่ใน 10% formalin ผ่าน routine histopathologic preparation และย้อมด้วยสี Hematoxylin and Eosin โดยงานวิจัยนี้ไม่นับรวมสิ่งส่งตรวจ ที่ได้เซลล์หรือชิ้นเนื้อที่ได้ไม่เพียงพอในการวินิจฉัย (Unsatisfied specimen)

ในงานวิจัยนี้ ผลการวินิจฉัยทั้งเซลล์วิทยาและชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาจะถูกแบ่งเป็นดังนี้

1. ผลปกติหรือภาวะผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (Negative for malignancy)
2. การพบลักษณะที่ผิดปกติของเซลล์ที่ทำให้ สงสัยว่าเป็นมะเร็ง (Suspicious/Suggestive for malignancy)
3. ผลการวินิจฉัยที่พบเซลล์มะเร็งอย่างชัดเจน (Positive for malignancy)

นิยามที่ใช้ในงานวิจัย

เพื่อจุดประสงค์ในการวิเคราะห์ข้อมูล นิยามเหล่านี้จึงได้นำมาใช้ ดังนี้

Positive diagnosis คือพบตั้งแต่เซลล์ที่สงสัยมะเร็ง และลักษณะของเซลล์ที่เป็นมะเร็งอย่างชัดเจน (suspicious/suggestive for malignancy และ Positive for malignancy)

Negative diagnosis คือ ผลปกติหรือภาวะผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง (Negative for malignancy)

True positive (TP) หมายถึง ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาให้ผลบวก (Positive diagnosis) ตรงกันกับผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (Positive diagnosis)

True negative (TN) หมายถึง ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาให้ผลลบ (Negative diagnosis) ตรงกันกับผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (Negative diagnosis)

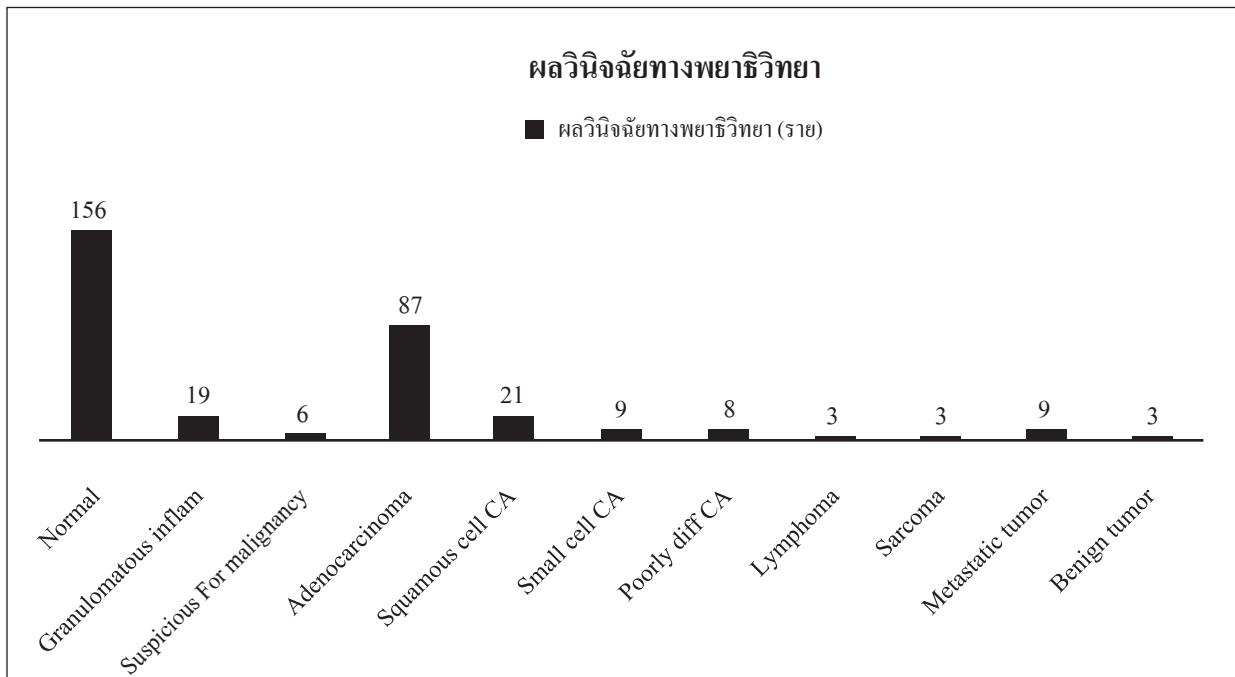
False positive (FP) หมายถึง ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาให้ผลบวก (Positive diagnosis) แต่ผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาให้ผลลบ (Negative diagnosis)

False negative (FN) หมายถึง ผลการวินิจฉัยทางเซลล์วิทยาให้ผลลบ (Negative diagnosis) แต่ผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาให้ผลบวก (Positive diagnosis)

ผลการศึกษา

จากจำนวนทั้งหมด 324 รายที่ส่งตรวจทางเซลล์วิทยาและชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา มี Bronchial wash cytology 204 ราย และ Bronchoalveolar lavage cytology 120 ราย แสดงผลการวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อดังแผนภูมิที่ 1

สำหรับกลุ่มที่ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเป็นมะเร็ง มีจำนวนทั้งหมด 140 ราย พบอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1.8:1 ประวัติการสูบบุหรี่ในกลุ่ม ผู้ป่วยมะเร็งพบ 90 ราย (64.3%) อายุที่พบตั้งแต่ 26-87 ปี โดยช่วงอายุที่พบบ่อยได้แก่ 61-70 ปี พบมะเร็งในปอดขวา 83 ราย ปอดซ้าย 50 ราย และปอดทั้ง 2 ข้าง 13 ราย อาการที่มาพบแพทย์ได้แก่ ไอ (66.4%) หอบ-



แผนภูมิที่ 1 ผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อปอด

เหนื่อย (39.8%) เจ็บหน้าอก (20.4%) ปวดกระดูก (2.8%) ต่อม้ำเหลืองโต (0.3%) และอาการ อื่น ๆ (6.8%) ชนิดของมะเร็งที่พบได้แก่ Adenocarcinoma (62.1%) Squamous cell carcinoma (15%) Small cell carcinoma (6.4%) Poorly differentiated carcinoma (5.7%) Lymphoma (2.1%) Sarcoma (2.1%) Metastatic tumor (6.4%) สำหรับ Benign tumor พบ 3 ราย ซึ่งมีผลวินิจฉัยทางชิ้นเนื้อได้แก่ Sclerosing pneumocytoma, Typical carcinoid tumor, Pulmonary hamartoma การศึกษาความสามารถในการวินิจฉัยของ Bronchial washing cytology และ Bronchoalveolar lavage cytology ผลดังตารางที่ 1 และ ตารางที่ 2

วิจารณ์

มะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยทั่วโลก ด้วยเทคโนโลยีการส่องกล้องตรวจในหลอดลม (fiberoptic flexible bronchoscopy) ซึ่งเริ่มมีตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1968 ทำให้การวินิจฉัยมะเร็งปอดทำได้ดียิ่งขึ้น ได้ส่งส่งตรวจในบริเวณที่มีพยาธิสภาพและวินิจฉัยได้ ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น เปรียบเทียบผลของความสามารถในการ

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางเซลล์วิทยา

ผล	Bronchial washing (ราย)	Bronchoalveolar lavage (ราย)
True positive	39	17
True negative	103	70
False positive	2	3
False negative	60	30
รวม	204	120

วินิจฉัยทางเซลล์วิทยาในงานวิจัยต่าง ๆ เกี่ยวกับการศึกษานี้ แสดงดังตารางที่ 3 และ 4

แม้ว่าในงานวิจัยนี้ความไวยังไม่มาก แต่มีความจำเพาะ และความถูกต้องค่อนข้างสูง การพบผลบวกอาจทำให้ morbidity และ mortality เพิ่มขึ้นซึ่งในงานวิจัยนี้ สำหรับ Bronchial washing และ Bronchoalveolar lavage พบผลบวก 2 และ 3 ราย ตามลำดับ โดยทุกรายออกผลทางเซลล์วิทยาเป็น suspicious/suggestive for malignancy แม้ในงานวิจัยที่มีความน่าเชื่อถือยังพบว่ามี false positive rate ได้ ประมาณ 1%⁽¹²⁾ ซึ่งยากจะหลีกเลี่ยงได้ สำหรับ false negative ในงานวิจัยนี้พบค่อนข้างมากซึ่งคล้าย

ตารางที่ 2 ความสามารถในการวินิจฉัยผลทางเซลล์วิทยา

ผล	Bronchial washing	Bronchoalveolar lavage
Sensitivity TP/(TP+FN)	39.4%	36.2%
Specificity TN/(TN+FP)	98.1%	95.9%
Positive predictive value TP/(TP+FP)	95.1%	85.0%
Negative predictive value TN/(TN+FN)	63.2%	70.0%
False negative index FN/(FN+TP)	60.6%	63.8%
False positive index FP/(FP+TN)	1.9%	4.1%
Accuracy (TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)	69.6%	72.5%

TP=ผลบวกจริง TN =ผลลบจริง FP=ผลบวกหลง FN=ผลลบหลง

กับงานวิจัยของ Wongsurakiat et al⁽¹³⁾ และ Nazia et al⁽¹⁰⁾ สำหรับงาน วิจัยนี้สาเหตุของ false negative ส่วนใหญ่เกิดจากการได้เซลล์ค่อนข้างน้อย บางรายมีเลือด และเซลล์อักเสบค่อนข้างมาก สำหรับรายที่ผลเซลล์วิทยาทั้ง จาก Bronchial washing และ Bronchoalveolar lavage อ่านเป็น suspicious/suggestive ในการศึกษานี้พบทั้งหมด 46 ราย (14.2%) โดย 41 ราย (89.1%) ผลตรวจจากชิ้นเนื้อพบว่า เป็นมะเร็ง ในขณะที่งานวิจัยของ Ahmad⁽⁴⁾ และ Spjut⁽¹⁴⁾ พบการวินิจฉัย suspicious/atypical 12.6% และ 10% ตามลำดับ นอกจากนี้ในงานวิจัยอื่นมีการศึกษาว่า การได้สิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยา จากหลายๆ วิธีทำร่วมกัน เช่น ทำ Bronchial brushing และ bronchial washing จะช่วยเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยได้⁽⁸⁾

ในงานวิจัยนี้ในกลุ่มที่เป็นมะเร็ง อายุที่พบบ่อย อยู่ในช่วง 61-70 ปี พบการสูบบุหรี่ 64.3% อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1.8: 1 ซึ่งสัมพันธ์กับการ สูบบุหรี่ที่พบในเพศชายมากกว่าหญิง ในงานวิจัยนี้ สัดส่วนมะเร็งที่พบในผู้หญิงค่อนข้างสูง ซึ่งปัจจุบันมะเร็งปอดพบและเป็นสาเหตุการตายในผู้หญิงเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ⁽¹⁵⁾ ปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับมะเร็ง เช่น กลุ่มอายุ เพศ และความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ เหมือนกับการศึกษาอื่น ๆ ทั่วโลก นอกจากนี้ตำแหน่ง ที่พบบ่อยได้แก่ ปอดข้างขวา ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Smita et al⁽¹⁶⁾ อากาศที่มาพบแพทย์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ไอ (66.4%) และ หอบเหนื่อย (39.8%)

ชนิดของมะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ Adenocarcinoma (62.1%) เป็นที่น่าสังเกตว่าคล้ายคลึงกับงานวิจัย ใน

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลทางสถิติของสิ่งส่งตรวจจาก Bronchial washing

ผู้แต่ง (ปี)	จำนวน (ราย)	Sensitivity (%)	Sensitivity (%)	Accuracy (%)
M. Ahmad ⁽⁴⁾ (2004)	73	80.5	96.6	87.4
Monisha et al ⁽⁵⁾ (2012)	35	47.6	71.4	57.1
Shalinee et al ⁽⁶⁾ (2014)	36	52.6	80.0	62.1
D Raiza et al ⁽⁷⁾ (2014)	38	80.5	92.8	80.5
Shagufta et ⁽⁸⁾ (2015)	63	74.5	62.5	73.1
งานวิจัยนี้ (2017)	204	39.4	98.1	69.6

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลทางสถิติ ของสิ่งส่งตรวจจาก Bronchoalveolar lavage

ผู้แต่ง (ปี)	จำนวน (ราย)	Sensitivity (%)	Sensitivity (%)	Accuracy (%)
DS Gaur et al ⁽⁹⁾ (2007)	196	39.4	89.6	71.4
Nazia et al ⁽¹⁰⁾ (2015)	902	35.5	78.2	42.2
Vijeta et al ⁽¹¹⁾ (2017)	67	47.6	75.0	44.8
งานวิจัยนี้ (2017)	120	36.2	95.9	72.5

โลกฝั่งตะวันตกที่พบ Adenocarcinoma มากกว่า⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ ซึ่งค่อนข้างแตกต่างจากงานวิจัยในฝั่งตะวันออกที่จะพบ Squamous cell carcinoma เป็นส่วนใหญ่^(4,5,7,9,10) อย่างไรก็ตาม Adenocarcinoma เป็นมะเร็งที่มีแนวโน้มจะพบได้บ่อยเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ⁽²⁰⁾

ข้อยุติ

Bronchial wash cytology และ Bronchoalveolar lavage cytology ในการศึกษาี้แม้ว่ายังมีความไวค่อนข้างต่ำ แต่ความจำเพาะและความถูกต้องค่อนข้างสูงยังเป็นวิธีที่นำมาวินิจฉัยพยาธิสภาพในปอดร่วมกับผลชิ้นเนื้อได้ค่อนข้างดี ในบางกรณีที่มี obstruction หรือเสี่ยงในการมีเลือดออกผลทางเซลล์วิทยายังน่าเชื่อถือได้ ทั้งยังเป็นวิธีที่ปลอดภัย รวดเร็ว และประหยัด

เอกสารอ้างอิง

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: Stewart BW, Wild CP (eds) World Cancer Report. World Health Organization, Lyon, 2014; 489-508.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, et al. Cancer in Thailand. Bangkok Cancer Registry Unit, National Cancer Institute Thailand; 2015.
3. Prakash UB. Bronchoscopic specimen collection: Is there a proper order of sequence? Journal of Broncho-logy 2002; 9(4): 269.
4. M. Ahmad, S. Afzal, W. Saeed, A. Mubarik, N. Saleem, S. A. Khan, S. Rafi. Efficacy of Bronchial

- Wash Cytology and its correlation with Biopsy in Lung Tumours. J Pak Med Assoc 2004; 56(1): 13-16.
5. Monisha Choudhury, Smita Singh, Savita Agarwal. Efficacy of Bronchial Brush Cytology and Bronchial Washings in Diagnosis of Non Neoplastic and Neoplastic Bronchopulmonary Lesions. Turkish Journal of Pathology 2012, 28: 142-146.
 6. Shaline Rao, Shivani Rao, Archana Lal, Than-gaswamy Dhanasekar. Bronchial wash cytology: A study on morphology and morphometry. J Cytol. 2014 Apr-Jun; 31(2): 63-67.
 7. D Raiza, Sudhasmita Rout, K Prasada Reddy, PVB Ramalaxmi, BK Prithvi, K Subramanyam Harikishan. Efficacy of Bronchial Wash and Brush Cytology and its correlation with Biopsy in Lung Lesions. International Journal Of Health Reserch In Modern Integrated Medical Science 2014: 21-24.
 8. Shagufta Tahir Mufti, Ghadeer A. Mokhtar. Diagnostic value of bronchial wash, bronchial brushing, fine needle aspiration cytology versus combined bronchial wash and bronchial brushing in the diagnosis of primary lung carcinomas at a tertiary care hospital. Biomedical Research 2015; 26 (4): 777-784.
 9. DS Gaur, NC Thapliyal, S kishore, VP pathak. Efficacy of broncho-alveolar lavage and bronchial brush cytology in diagnosing lung cancers. J ournal of cytology. 2007; 24: 73-77.
 10. Nazia Bhat, Mir Junaid Nazeir, Humaira Bashir, Nusrat Bashir, Summiya Farooq, Kaneez Fatima, Khalil M. Baba. Correlation of bronchial biopsy with broncho-

- alveolar lavage in lung malignancies. *Int J Res Med Sci.* 2016 Feb; 4(2): 428-435.
11. Vijeta Tomar, N Vijay, P Nuwal, R Dixit. Comparative study of bronchoalveolar lavage, bronchial brushing, and FNAC in diagnosing malignant neoplasms of lungs. *Journal of Cytology* 2016; 33: 210-3.
 12. Thivolet-Bejui F. Cytopathological pitfalls in bronchopulmonary tumors. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 412-416.
 13. Wongsurakiat P, Wongbunnate S, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S, Tscheikuna J, Youngchaiyud P, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage and post bronchoscopic sputum cytology in peripheral lung cancer. *Respirology.* 1998; 3(2): 131-7.
 14. Spjut HJ, Fier DJ, Ackerman LV. Exfoliative cytology and pulmonary cancer: a histopathologic and cytologic correlation. *J Thoracic Surg* 1995; 30: 90-7.
 15. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1142-8.
 16. A. Smita Reddy, N. Vivekanand, K. Durga. Efficacy of Bronchial Wash and Brush Cytology in the Diagnosis of Lung Cancers. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences.* 2014; 2(2D): 816-820.
 17. Travis WD, Travis L, Devesa SS. *Lung Cancer.* 1995; 75: 191-202.
 18. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Eltorkey M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer. A review of 4, 439 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2007; 11: 89.
 19. Minna JD. Neoplasms of the lung. In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. *Harrison's principles of internal medicine,* 15th ed. New York: McGraw Hill company; 2001: pp562-71.
 20. Tamboli P & Ro. J. Y: *Pathologic evaluation of lung cancer.* Lung Cancer. M.D. Anderson cancer cares series; M.D. Anderson cancer center, Texas, 2003.