

Biopsia transbronquial. Asociación entre características morfológicas y diagnóstico histopatológico

Garrido VG, MD*
Hernández FJ, MD*
Ojeda LP, MD*
Baena PJ, MD*

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las características morfológicas de las biopsias transbronquiales y determinar si éstas se asocian con la posibilidad de establecer diagnóstico histopatológico.

Diseño: Estudio observacional analítico en una cohorte retrospectiva.

Material y métodos: El estudio se realizó en el Hospital Santa Clara de Santa Fe de Bogotá. Se revisaron todas las biopsias transbronquiales realizadas a pacientes mayores de 15 años con enfermedad pulmonar parenquimatosa focal o difusa entre enero de 1978 y junio de 1997. Se realizó la lectura con desconocimiento del resultado previo. Se analizaron como características morfológicas si existía o no tejido alveolar, el número de fragmentos tomados por biopsia, el número total de alvéolos presentes en ella y presencia o no de colapso, pared bronquial y cartílago. Se evaluó la asociación entre estas características y la posibilidad de establecer diagnóstico histopatológico mediante el programa estadístico SPSS.

Resultados: Se analizaron 631 biopsias de las cuales 613 (97%) contenían tejido pulmonar alveolado. Se estableció diagnóstico histopatológico en 347 (57%). Los diagnósticos más comunes fueron silicoantracosis (27%), neoplasias (11%), tuberculosis (10%), hemorragia alveolar difusa (9%), neumonitis intersticial (6%), alveolitis linfocítica (5%), sarcoidosis (5%) y alveolitis alérgica extrínseca (5%). La posibilidad de obtener un diagnóstico fue progresivamente más grande a mayor número de fragmentos obtenidos ($p < 0.0001$, Tabla N° 2). De la misma forma a mayor número de alvéolos en la muestra y a menor colapso de ella, mayor posibilidad de obtener un diagnóstico ($p < 0.0001$, Tablas N° 3 y 4). La presencia de cartílago reduce dicha posibilidad aunque la asociación es menos fuerte ($p < 0.022$, Tabla N° 6).

Conclusiones: El presente estudio sustenta la recomendación de que al practicar una biopsia transbron-

quial se debe procurar la obtención de al menos 4 fragmentos, preferiblemente periféricos (sin cartílago), cuyo aspecto y tamaño predigan la presencia de un buen número de alvéolos y cuya manipulación y procesamiento deben estar encaminados a evitar el colapso.

Palabras claves: enfermedad pulmonar intersticial, EPID, biopsia, biopsia transbronquial, alvéolos, colapso.

Garrido VG, Hernández FJ, Ojeda LP, Baena PJ. Biopsia transbronquial. Asociación entre características morfológicas y diagnóstico histopatológico. *Rev Colomb Neurol* 1998; 10: 22-27.

SUMMARY

Objective: To evaluate the morphological characteristics of transbronchial biopsies and to determine the association between these characteristics and the possibility to obtain a specific diagnosis.

Design: Analytic observational study in a retrospective cohort.

Material and methods: This study was performed in the Hospital Santa Clara of Santa Fe de Bogotá, Colombia. We reviewed all the transbronchial biopsies performed in patients older than 15 years with parenchymal lung disease, focal or diffuse, from January 1978 to June 1997. The histopathological examination was carried out by an investigator who was blinded to previous diagnosis. The following morphological characteristics were analyzed: presence of alveolar tissue, number of obtained fragments per biopsy, total number of alveoli present in the biopsy and presence or not of collapse, bronchial wall and cartilage. The association between these morphological characteristics and the possibility to obtain a specific diagnosis was evaluated using the SPSS statistic program.

Results: Six hundred thirty-three biopsies were analyzed. Of them, 613 (97%) showed alveolar tissue (alveoli). A specific diagnosis was established in 347 (57%). The most frequent diagnosis were silicoanthracosis (27%), neoplasms (11%), tuberculosis (10%), diffuse alveolar hemorrhage (9%), interstitial pneumonitis (6%), lymphocytic alveolitis (5%) sarcoidosis (5%) and hypersensitivity pneumonitis (5%). The possibility to get a diagnosis increased when a major number of fragments was

* Unidades de Patología, Broncoscopia y Neumología, Hospital Santa Clara, Escuela Colombiana de Medicina.

Correspondencia: Doctora Paulina Ojeda.
Jefe Departamento de Patología. Hospital Santa Clara de Bogotá. Cra. 15 N° 1-59 Sur. Santafé de Bogotá, Colombia.

obtained with the biopsy ($p < 0.0001$, Table N° 2). Likewise, a diagnosis was easiest obtained when the number of alveoli in the sample was higher than 60 and when collapse was absent ($p < 0.0001$, Tables N° 3 and 4). Presence of cartilage reduced this possibility ($p < 0.022$, Table N° 6).

Conclusions: To get a major diagnostic performance using transbronchial biopsies it is advisable to obtain more than three fragments so big to contain at least 60 alveoli, preferably in the peripheric lung (without cartilage). Its manipulation must avoid the collapse.

Key words: Interstitial lung disease, biopsy, transbronchial biopsy, alveoli, collapse, fiberoptic bronchoscopy.

Garrido VG, Hernández FJ, Ojeda LP, Baena PJ. Transbronchial biopsies. Association between morphological characteristics and histopathological diagnosis. Rev Colomb Neumol 1998;10:22-27.

INTRODUCCIÓN

Desde 1965, mediante el uso del broncoscopio rígido, se empezó a recurrir a la biopsia transbronquial para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar parenquimatosa¹. Andersen publicó en 1978 sus estudios con biopsia pulmonar transbronquial de 939 pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa, usando en muchos de estos casos el fibrobroncoscopio². Desde entonces se han publicado gran cantidad de estudios que evalúan la utilidad de la biopsia transbronquial en diferentes enfermedades pulmonares³⁻¹⁹. Sin embargo, existen pocos trabajos que hayan investigado las características morfológicas de la biopsia transbronquial y que puedan relacionarse con mayor probabilidad de diagnóstico de la enfermedad pulmonar parenquimatosa²⁰⁻²¹. Una revisión reciente sobre el tema sugiere que las muestras de biopsia transbronquial deben contener por lo menos 1 fragmento de tejido pulmonar y más de 20 alvéolos para considerarse adecuadas para diagnóstico y señala la necesidad de estudios adicionales²². En algunas enfermedades como sarcoidosis (estadio 1) y carcinoma pulmonar periférico, se ha concluido que pueden ser necesarios hasta 10 fragmentos de biopsia transbronquial para mejorar el rendimiento diagnóstico²³⁻²⁴. En el estudio de la enfermedad pulmonar parenquimatosa mediante biopsia transbronquial no están definidas en la actualidad las características morfológicas ideales de la biopsia que facilitan alcanzar un diagnóstico histopatológico.

El propósito del presente estudio es clasificar las características morfológicas de la biopsia transbronquial con el fin de evaluar su asociación con la presencia o no de un diagnóstico histopatológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Estudio observacional analítico, en una cohorte retrospectiva.

Marco de referencia. El estudio se realizó en el Hospital Santa Clara, hospital universitario de tercer nivel, centro de referencia para enfermedades pulmonares.

La población base de estudio fueron los casos de biopsia transbronquial realizadas en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar parenquimatosa focal o difusa entre enero de 1978 y junio de 1997.

Se identificaron los casos a partir de los libros de registros de broncoscopia y patología, eligiendo los que correspondían a biopsia transbronquial. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años a quienes se les realizó biopsia transbronquial. En total se estudiaron 631 casos. Se excluyeron para el análisis los casos de biopsia transbronquial que no presentaron tejido pulmonar con alvéolos (18 casos).

Recolección de información. Se practicó la lectura de las láminas de biopsia transbronquial, por uno de los investigadores, sin conocer el diagnóstico definitivo, ni los informes previos de histopatología, determinando las características morfológicas. Posteriormente se estudió para definir el diagnóstico histopatológico. En cada caso se establecieron las siguientes variables: presencia o no de tejido pulmonar con alvéolos; número de fragmentos de cada biopsia así: 1, 2, 3, 4, ≥ 5 fragmentos; número de alvéolos así: < 30 , 30 a 60, 61 a 90, > 90 ; presencia de colapso así: completo, parcial, ausente; presencia o no de pared bronquial; presencia o no de cartílago. Finalmente se estableció la presencia o no de un diagnóstico histopatológico.

Estadística. Los datos en un computador compatible IBM, utilizando la base de datos, fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS. Se buscó la asociación estadística entre la variable dependiente: diagnóstico histopatológico (presente o ausente), y las variables independientes: número de fragmentos, número de alvéolos, presencia de colapso, presencia o no de pared bronquial y

presencia o no de cartílago, mediante diferencia de proporciones. Adicionalmente se determinó la correlación existente entre las variables número de fragmentos y número de alvéolos con el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideraron valores de $p < 0.05$ como significativos.

RESULTADOS

Se estudiaron 631 biopsias transbronquiales; de éstas, 613 (97,2%) contenían tejido pulmonar con alvéolos y 18 (2,8%) correspondían a tejido sin alvéolos. Se estableció un diagnóstico histopatológico en 347 (56,6%), y no se alcanzó en 266 casos (43,4%).

Los diagnósticos histopatológicos fueron: silicoantracosis 95 casos (27,4%), neoplasias 39 (11,2%), tuberculosis 35 (10,1%), hemorragia alveolar difusa 31 (8,9%), alveolitis linfocítica 18 (5,2%), neumonitis intersticial 19 (5,5%), sarcoidosis 17 (4,9%), alveolitis alérgica extrínseca 16 (4,6%), neumonía intersticial usual 13 (3,8%), bronquiolitis obliterante con neumonía organizada 12 (3,5%), neumonía por P. carinii 11 (3,2%), neumonía en resolución 8 (2,3%), micosis pulmonar 5 (1,5%), proteinosis alveolar 4 (1,2%), siderosis 4 (1,2%), asbestosis 3 (0,9%), neumonía viral 3 (0,9%), neumonía intersticial linfoide 2 (0,5%), neumonía lipoide 2 (0,5%), microlitiasis alveolar 2 (0,5%), daño alveolar difuso 2 (0,5%), fibrosis intersticial inespecífica 6 (1,7%) (Tabla N° 1).

DIAGNÓSTICO	Nº	%
Silicoantracosis	95	27,4
Neoplasia	39	11,2
Tuberculosis	35	10,1
Hemorragia alveolar difusa	31	8,9
Alveolitis linfocítica	18	5,2
Neumonitis intersticial	19	5,5
Sarcoidosis	17	4,9
Alveolitis alérgica extrínseca	16	4,6
Neumonía intersticial usual	13	3,8
BOOP	12	3,5
Neumonía P. carinii	11	3,2
Neumonía en resolución	8	2,3
Fibrosis intersticial inespecífica	6	1,7
Micosis pulmonar	5	1,5
Proteinosis alveolar	4	1,2
Siderosis	4	1,2
Asbestosis	3	0,9
Neumonía viral	3	0,9
Neumonía intersticial linfoide	2	0,5
Neumonía lipoide	2	0,5
Microlitiasis alveolar	2	0,5
Daño alveolar difuso	2	0,5
TOTAL	347	100

Tabla N° 1. Diagnósticos histopatológicos en la biopsia transbronquial.

Con respecto al número de fragmentos se obtuvo mayor porcentaje de diagnósticos en las muestras que contenían 4, 5 ó más fragmentos (81,1 y 73,9% respectivamente); en las biopsias que contenían 1 ó 2 fragmentos (36,3 y 53,5% respectivamente); en las biopsias que contenían 3 fragmentos, se hizo diagnóstico en el 61% de los casos ($p < 0,0001$, Tabla N° 2).

Al analizar la variable número de alvéolos se encontró que las muestras que contenían menos de 30 ó de 30 a 60 alvéolos, presentaban diagnóstico histopatológico en el 30,1 y 62,1% respectivamente, y cuando la muestra tenía 61 a 90 y más de 90 alvéolos se hacía diagnóstico en el 71,1 y 94,3% respectivamente ($p < 0,0001$, Tabla N° 3).

En las biopsias que presentaban colapso alveolar completo, se hizo diagnóstico en el 42,2%, en presencia de colapso parcial en el 62,7% y en ausencia de colapso en el 86,8% ($p < 0,0001$, Tabla N° 4).

Diagnóstico	Número de fragmentos					TOTAL
	1	2	3	4	≥ 5	
Si	45 36.3%	100 53.5%	125 61%	60 81.1%	17 73.9%	347 56.6%
No	79 63.7%	87 46.5%	80 39%	14 18.9%	6 26.1%	266 43.4%
Total	124 100%	187 100%	205 100%	74 100%	23 100%	613 100%

$\chi^2 = 44.025$ $p < 0.0001$

Tabla N° 2. Asociación entre número de fragmentos y diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico	Número de alvéolos				TOTAL
	< 30	30-60	61-90	>90	
Si	56 30.1%	172 62.1%	69 71.1%	60 94.3%	347 56.6%
No	130 69.9%	105 37.9%	28 28.9%	3 5.7%	266 43.4%
Total	186 100%	277 100%	97 100%	53 100%	613 100%

$\chi^2 = 44.025$ $p < 0.0001$

Tabla N° 3. Asociación entre número de alvéolos y diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico	Colapso			TOTAL
	Ausente	Parcial	Completo	
Si	112 86.8%	94 62.7%	141 42.2%	347 56.6%
No	17 13.2%	56 37.3%	193 57.8%	266 43.4%
Total	129 100%	150 100%	334 100%	613 100%

$\chi^2 = 78.349$ $p < 0.0001$

Tabla N° 4. Asociación entre colapso alveolar y diagnóstico histopatológico.

Cuando se encontró pared bronquial en el tejido, se obtuvo diagnóstico histopatológico en el 54,6% y en ausencia de este hallazgo en el 57,9% ($p=0,417$, Tabla N° 5).

El hallazgo de cartílago se asoció con un diagnóstico histopatológico en 42% de los casos y su ausencia en el 56,6% ($p=0,022$, Tabla N° 6).

La correlación entre las variables número de fragmentos y número de alvéolos fue positiva con un valor $r: 0,554$ (coeficiente de correlación de Spearman).

Diagnóstico	Pared Bronquial		TOTAL
	Presente	Ausente	
Si	131 54.6%	216 57.9%	347 56.6%
No	109 45.4%	157 42.1%	266 43.4%
Total	240 100%	373 100%	613 100%
$\chi^2 = 0.657 \quad p = 0.417$			

Tabla N° 5. Asociación entre presencia de pared bronquial y diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico	Cartílago		TOTAL
	Presente	Ausente	
Si	29 42%	318 56.6%	347 55%
No	37 58%	229 43.4%	266 43.4%
Total	66 100%	547 100%	613 100%
$\chi^2 = 5.260 \quad p = 0.022$			

Tabla N° 6. Asociación entre presencia de cartílago y diagnóstico histopatológico.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, como en publicaciones previas, encontramos que la biopsia transbronquial es de utilidad en un gran número de enfermedades pulmonares. Por ejemplo queremos destacar que hemos encontrado un número importante de casos de patologías como alveolitis alérgica extrínseca, neumonía intersticial usual y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, entidades en las cuales, de acuerdo con la literatura, es usualmente necesaria la biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico.

Freire y colaboradores²¹, publicaron el estudio más importante existente sobre las características morfológicas en la biopsia transbronquial; estudiando las siguientes características en la biopsia: nú-

mero de fragmentos, número de alvéolos y área del tejido, encontraron que la utilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial estaba relacionada con su tamaño. Concluyeron que las biopsias que contenían 20 o más alvéolos eran adecuadas para diagnóstico específicamente en el grupo de pacientes con enfermedad infecciosa y no en los casos de patología neoplásica, o inespecífica. En sus conclusiones señalan que su base de datos es muy limitada, con apenas 116 casos, de los cuales 53 presentaban un diagnóstico histopatológico específico (41,6%) de tumor o infección, con un número limitado para un análisis de asociación, por la que recomendaron estudios adicionales para definir mejor las características morfológicas ideales de la biopsia transbronquial.

En nuestro trabajo, analizando un gran número de casos hemos encontrado que la probabilidad de llegar a un diagnóstico histopatológico con biopsia transbronquial se asocia con ciertas características de la muestra (número de fragmentos, número de alvéolos, presencia de colapso alveolar y presencia de cartílago); no encontramos asociación con la presencia de pared bronquial. De acuerdo con nuestros resultados puede establecerse que las muestras que contienen 4 o más fragmentos de tejido pulmonar pueden considerarse de mayor utilidad para diagnóstico del procedimiento. Además, al obtener más de 90 alvéolos se hace diagnóstico en el 94,3% de los casos, y sólo en el 30,1% cuando se obtienen menos de 30 alvéolos.

Para obtener un mayor rendimiento diagnóstico, es muy importante la manipulación adecuada de las biopsias evitando el colapso. Esta característica presentó asociación significativa en el presente estudio, demostrando que las muestras con colapso total presentan un rendimiento diagnóstico muy bajo comparado con las que no presentaban colapso alveolar (86,8 y 42,2% respectivamente).

Igualmente, la asociación entre la presencia de cartílago en la biopsia y menor rendimiento diagnóstico fue significativa, indicando la necesidad de realizar el procedimiento con una técnica adecuada tomando las muestras del parénquima pulmonar ubicado en la periferia como se recomienda en publicaciones recientes^{25,26}.

Se ha considerado, desde los estudios iniciales de biopsia transbronquial, que los especímenes adecuados para el diagnóstico frecuentemente presentan tanto tejido pulmonar alveolado como epitelio bronquial²⁷; sin embargo, no se encuentran en la literatura estudios que determinen la asociación de esta característica con la presencia o no de diagnóstico histopatológico, la cual tampoco fue significativa en este trabajo.

Limitaciones e implicaciones del estudio

Debe tenerse en cuenta para la interpretación de este estudio que el análisis se basó en el diagnóstico histopatológico y no en los diagnósticos definitivos correspondientes para cada caso; sin embargo, en un estudio paralelo en nuestro hospital en el cual hemos investigado la utilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial en un grupo de 254 pacientes con historia clínica y seguimiento, a quienes se les practicó el procedimiento para estudio de enfermedad pulmonar parenquimatosa durante el mismo período de tiempo, hemos encontrado un valor predictivo positivo para la biopsia transbronquial de 93,7%, lo cual indica que estos resultados pueden tener una aplicación clínica relevante en el estudio del paciente con enfermedad pulmonar parenquimatosa. La investigación de las características morfológicas de la biopsia transbronquial en enfermedad pulmonar parenquimatosa en general y en diferentes categorías diagnósticas, muy probablemente llevaría a mejorar la utilidad diagnóstica del procedimiento, lo cual debe ser objeto de estudios posteriores.

CONCLUSIONES

La biopsia pulmonar transbronquial puede ser útil en diversas patologías pulmonares parenquimatosas. La probabilidad de llegar a un diagnóstico histopatológico se asocia con las siguientes características morfológicas de la biopsia: número de fragmentos, número de alvéolos, colapso del parénquima pulmonar y presencia de cartílago. No se encontró asociación con la presencia de pared bronquial. El obtener un mayor número de fragmentos se correlaciona con el hallazgo de un mayor número de alvéolos.

Sugerimos que cuando se realice una biopsia transbronquial para el diagnóstico de enfermedad

pulmonar parenquimatosa se obtengan por lo menos 4 fragmentos de tejido pulmonar, lo cual se correlaciona con un mayor número de alvéolos (idealmente más de 90 alvéolos), se proceda a un adecuado manejo del tejido pulmonar evitando colapso alveolar, y que la toma de la muestra sea periférica, evitando la presencia de cartílago.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen HA, Fontana RS. Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease. *Dis Chest* 1965; 48: 187-92.
2. Andersen HA. Transbronchoscopic lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. Results in 939 patients. *Chest* 1978; 73: 734-6.
3. Aranda C, Sidhu G. Transbronchial lung biopsy in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *Cancer* 1978; 42: 1995-8.
4. Abboud RT, Chase WH. Goodpasture's syndrome: Diagnosis by transbronchial lung biopsy. *Ann Int Med* 1978; 89: 635-8.
5. Poe RHJ, Israel RH. Probability of a positive transbronchial lung biopsy result in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 761-3.
6. Beechler CR, Enquist RW. Immunofluorescence of transbronchial biopsies in Goodpasture's syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1980; 121: 869-72.
7. Wallace JM, Deutsch AL. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. *Am J Med* 1981; 70: 1189-94.
8. Springmeyer SC, Silvestri RC. The role of transbronchial biopsy for the diagnosis of diffuse pneumonias in immunocompromised marrow transplant recipients. *Am Rev Resp Dis* 1982; 126: 763-5.
9. Coleman DL, Dodek PM. Diagnostic utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1983; 128: 795-9.
10. Kline LR, Dize CA. Diagnosis of pulmonary amyloidosis by transbronchial biopsy. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132: 191-4.
11. Williams D, Yungbluth M. The role fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of immunocompromised hosts with diffuse pulmonary infiltrates. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 880-5.
12. Griffiths MH, Kocjan G. Diagnosis of pulmonary disease in human immunodeficiency virus infection: role of transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage. *Thorax* 1989; 44: 554-8.
13. Housini Y, Tomaszewski JF. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 523-30.
14. Torrington KG, Kern JD. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1993; 104: 1021-4.
15. Bonnetti F, Chiodera PL. Transbronchial biopsy in lymphangiomyomatosis of the lung. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1092-02.
16. Dina R, Sheppard MN. The histological diagnosis of clinically documented cases of cryptogenic organizing

- pneumonia: diagnostic features in transbronchial biopsies. *Histopathology* 1993; 23: 541-5.
17. Delgrane E, Delgrane B. Diagnostic approach to pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J Intern Med* 1994; 236: 461-4.
 18. Cazzadori A, di Perri G. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107: 101-6.
 19. Guilinger RA, Paradis IL. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2037.
 20. Jenkins R, Myerowitz RL. Diagnostic yield of transbronchoscopic biopsies. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 926-30.
 21. Freire AE, Cooper SP. Transbronchial lung biopsy. Histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest* 1992; 102: 748-52.
 22. Katzenstein AA. Transbronchial lung biopsy. *Katezenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. WB Saunders Company, Third Edition 1997; 442-59.
 23. Roethe MR, Fuller PB. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. *Chest* 1980; 77: 400-2.
 24. Popovich J, Kvale PA. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 521-3.
 25. Villeneuve MR, Kvale P. Transbronchial lung biopsy. In: Feinsilver SH, Fein AM. Eds. *Textbook of bronchoscopy*. Williams and Wilkins 1995; 58-84.
 26. McDougall JC, Cortese DA. Bronchoscopic lung biopsy. In: Prakash UB, eds. *Bronchoscopy*. Raven Press New York 1994; 141-6.
 27. Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1975; 68: 524-32.