

# BIOPSIA DE CARINA PRINCIPAL DE APARIENCIA NORMAL: SU VALORACIÓN EN EL CÁNCER DE PULMÓN

JUAN CARLOS ARAUJO CUAURO, NASSER BABEL, ANA NAVA B., INDIRA BASTIDAS, EDEANNY DOMÍNGUEZ

SERVICIO DE CIRUGÍA DE TÓRAX, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS, MARACAIBO, VENEZUELA

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Valorar la biopsia de la carina principal de apariencia normal en el cáncer de pulmón. **MÉTODOS:** Se incluyeron 50 pacientes con sospecha diagnóstica de cáncer de pulmón a quienes se les practicó broncoscopia flexible más toma de biopsia de carina principal, en un período de dos años, entre junio de 2000 y junio de 2002. **RESULTADOS:** La edad promedio de los pacientes fue 60,04 años. El sexo masculino predominó (86 %). La biopsia de carina reportó hiperplasia en 44 % de los casos, displasia en 10 %, metaplasia en 10 %, neoplasia en 8 % y ausencia de alteraciones en el 24 % restante. El hábito tabáquico acentuado se relacionó con hallazgos patológicos en la biopsia de carina. La visualización de tumor mediante broncoscopia se relacionó con un reporte de neoplasia en la biopsia carinal. En 33 casos (66 %) el tumor estaba localizado en pulmón derecho, con 21 casos en lóbulo superior (63,63 %). De los 17 casos en pulmón izquierdo, 10 (58,82 %) estaban en lóbulo superior. La localización en los lóbulos superiores presentó mayor número de biopsias de carina patológicas. Las variedades histológicas con neoplasia en la biopsia de carina fueron: carcinoma de células pequeñas, carcinoma anaplásico, carcinoma bronquiolo-alveolar y leiomioma endobronquial. **CONCLUSIÓN:** La biopsia de la carina principal de apariencia normal es útil en el estudio y estadificación del cáncer pulmonar.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, pulmón, estadificación, diagnóstico, biopsia de carina.

Recibido: 30/07/2004 Revisado: 30/09/2004

Aceptado para Publicación: 30/05/2005

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Araujo Cuauro  
Servicio de Neumotisiología y Cirugía de Tórax  
Hospital General del Sur Doctor Pedro Iturbe,  
Maracaibo, Venezuela  
E-mail: ededominguez@hotmail.com

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** Evaluate the biopsy of the main carina with a normal endoscopic appearance in lung cancer. **METHODS:** We included 50 patients with a suspected diagnosis of lung carcinoma who underwent flexible bronchoscopy with biopsy of a normally appearing main carina during a two year period, between June 2000 and June 2002. **RESULTS:** Mean patient age was 60.04 years. Male sex predominated (86 %). Carinal biopsy showed hyperplasia in 44 % of cases, dysplasia in 10 %, metaplasia in 10 %, neoplasia in 8 % and no alterations in the remaining 24 %. A previous history of heavy tobacco exposure was related to pathological abnormalities in the carinal biopsy. Tumor visualization during bronchoscopy was related to neoplastic findings in the main carinal biopsy. In 33 patients (66 %) the tumor was located in the right lung, with 21 tumors located in the superior lobe (63.63 %). Of the remaining 17 cases located in the left lung, 10 (58.82 %) were in the superior lobe. Superior lobe location was related to a higher incidence of abnormal pathologic findings in the carinal biopsy. The histological varieties of lung cancer that had neoplasia in the carinal biopsy were: small cell carcinoma, anaplastic carcinoma, bronchio-alveolar carcinoma and endobronchial leiomyosarcoma. **CONCLUSIONS:** Bronchoscopic biopsy of a normally appearing main carina is useful in the evaluation and staging of lung cancer.

**KEY WORDS:** Cancer, lung, staging, diagnosis, carinal biopsy.

## INTRODUCCIÓN

# E

l cáncer de pulmón, una enfermedad rara a comienzos del siglo XX, es actualmente el tumor más

prevalente y letal, ocupando el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en países desarrollados, tanto en hombres como en mujeres. En Estados Unidos su incidencia es de 60,6 por cada 100 000 habitantes. Después de las enfermedades del corazón, que responden al 32,8 % del total de muertes en ese país, el cáncer es la segunda causa de fallecimiento (23,4 %), y el cáncer de pulmón fue responsable de 32 % de las defunciones debido a neoplasias malignas en hombres y 25 % en las mujeres según un informe de la *National Cancer Society* de 1997.

En 1995 la incidencia estimada de cáncer broncopulmonar fue de 170 000 casos y la mortalidad estimada fue de 157 000 personas. La razón de este desbordante crecimiento no es otra que la relación con su principal factor etiológico, el tabaquismo. En los pacientes con enfermedad localizada la sobrevida a 5 años es de 48 %, mientras que baja a 18 % cuando la enfermedad se disemina a ganglios linfáticos, por tanto es un delicado problema de salud pública con un pronóstico muy grave que impone establecer medidas preventivas, especialmente combatiendo el tabaquismo y manteniendo un alto índice de sospecha con un enfoque ordenado en el diagnóstico, estadificación y tratamiento, el cual debe ser siempre multidisciplinario<sup>(1)</sup>.

En los países subdesarrollados el cáncer broncopulmonar representa la tercera causa de muerte de origen maligno en la población masculina y la cuarta causa en mujeres. El 80 % de los casos se manifiesta entre los 40 y 70 años, con mayor incidencia en la sexta década, aunque se ha visto un aumento en la incidencia en la población joven. Existe en la actualidad una relación hombre mujer de 2:1, debido a un cambio en las costumbres del hábito de fumar en el sexo femenino, y nuestro país no se escapa de esta realidad. En la región zuliana la incidencia de cáncer de pulmón para el año 2000 fue de 378 casos de los cuales 142 eran del sexo femenino y 236 eran masculino,

convirtiéndose en la primera causa de mortalidad por cáncer<sup>(2)</sup>.

En ningún otro cáncer que afecte al hombre, el factor causal ha sido investigado tanto como en el cáncer de pulmón. El hábito de fumar cigarrillos es claramente responsable de la gran mayoría de los casos, y también se han identificado factores de riesgos agregados, asociados con exposición ocupacional. La exposición a agentes carcinogénicos, sumada a una susceptibilidad individual determinada genéticamente, condiciona los riesgos para desarrollar la enfermedad. Es dicha susceptibilidad la que determina que sólo 20 % de los fumadores desarrollen cáncer broncopulmonar, existiendo una estrecha relación con la edad de inicio del tabaquismo y el número de cigarrillos consumidos por día. En la actualidad con el advenimiento de la biología molecular se han incorporado nuevas formas de patogénesis del cáncer de pulmón como lo son los proto oncogenes, oncogenes, genes supresores de tumor y factores de crecimiento. El carcinoma broncogénico constituye el 95 % de los tumores malignos del pulmón, se localiza con mayor frecuencia en los lóbulos superiores, siguiéndole en frecuencia los inferiores y muy raramente el medio (5 %)<sup>(3)</sup>.

Por lo general la sospecha diagnóstica de cáncer de pulmón aparece por hallazgos en una radiografía de tórax de un nódulo o masa pulmonar, por la citología del esputo, o por sintomatología determinada. La mejor forma de examinar las vías aéreas de un paciente en quien se sospecha cáncer de pulmón es a través de la broncoscopia ya sea rígida o flexible; no sólo puede observarse en forma directa la localización y la extensión intrabronquial de muchos tumores, sino que también se puede obtener muestra de la lesión, ya sea para examen citológico o histológico<sup>(4)</sup>.

La introducción del broncoscopio flexible o fibrobroncoscopio por Ikeda<sup>(5)</sup> en 1968 se convirtió en la piedra angular de los

procedimientos diagnósticos en el cáncer de pulmón. Está indicada en los pacientes que presentan infiltrado pulmonar asociado con atelectasia, neumonía a repetición en el mismo lóbulo o de resolución lenta, imágenes de masas periféricas o nódulos de más de 2 cm, disfonía progresiva irreversible o hemoptisis, y tos persistente en pacientes con riesgo para cáncer. En todos los pacientes a los que se les realiza broncofibroscopia flexible por sospecha de cáncer de pulmón se debe practicar toma de biopsia, cepillado y aspirado bronquial y en ocasiones la biopsia transbronquial<sup>(6)</sup>.

La observación broncoscópica de zonas con apariencia sana, no siempre asegura que así lo sean, porque los vasos linfáticos de la submucosa pueden estar invadidos por células neoplásicas no detectables mediante endoscopia. Esto explicaría algunos fracasos de la cirugía cuando se hace la sección bronquial sobre zonas aparentemente sanas, presentándose ulteriores recidivas sobre el muñón bronquial o recurrencia a distancia. Es por lo tanto muy importante establecer el límite de la resección bronquial en el cáncer de pulmón<sup>(7)</sup>.

Se define como carina principal el ángulo de bifurcación traqueal. En la actualidad se recomienda tomar biopsia de la carina principal de apariencia normal, debido a que se plantea la hipótesis de que las células llegan a la carina por los linfáticos bronquiales que circulan en la submucosa o por la adventicia. Cuando esta biopsia muestra la presencia de células tumorales no detectables a la visión endoscópica, no debería ser intervenido el paciente<sup>(8)</sup>. Según Rabin<sup>(9)</sup>, la idea de la extensión tumoral a zonas aparentemente normales del árbol traqueo-bronquial nace cuando en la autopsia de un paciente con un cáncer de células pequeñas en el lóbulo superior del pulmón derecho, se hallaron células cancerosas en la submucosa de la parte superior de la tráquea que presentaba aspecto macroscópico normal.

La valoración de la biopsia de carina princi-

pal de apariencia normal en pacientes con cáncer de pulmón es de gran importancia para evaluar la indicación del tratamiento quirúrgico, así como para la estadificación del tumor. La aparente indemnidad de la carina principal a la visión endoscópica, descartados otros parámetros de reseabilidad del cáncer de pulmón, es considerado uno de los factores determinantes para la intervención quirúrgica, factor que deja de ser excluyente si se obtiene una muestra por biopsia de la mucosa y submucosa de la carina principal y se encuentran células neoplásicas<sup>(8)</sup>.

Cuando la biopsia de la carina principal muestra la presencia de células neoplásicas, es innecesaria otra evaluación para saber que el caso no es susceptible de ser tratado quirúrgicamente y dentro de la clasificación TNM, sería considerado como un T3<sup>(10)</sup>.

## MÉTODOS

Se realizó un análisis de las historias clínicas de 50 pacientes que fueron ingresados con sospecha diagnóstica de cáncer de pulmón al Servicio de Neumotisiología y Cirugía de Tórax del Hospital General del Sur Doctor Pedro Iturbe, de Maracaibo, a quienes se les practicó broncofibroscopia flexible más toma de biopsia de la carina principal con apariencia normal, en el período comprendido desde junio de 2000 hasta junio de 2002. El diseño fue prospectivo, descriptivo y analítico.

La biopsia de carina principal se practicó bajo visión endoscópica empleando un broncofibroscopio flexible con un canal hueco para poder discurrir la pinza para toma de la biopsia, la cual se tomó a nivel del filo carinal. Endoscópicamente el criterio de selección exigía que la carina no presentara ninguna alteración macroscópica directa ni indirecta (tumor, engrosamiento, rigidez, compresión extrínseca), además las lesiones debían estar a 2 cm o más del espolón traqueal. La anestesia en todos los casos fue tópica con xilocaína en spray al 10 %

por instilación en boca y orofaringe. Se empleó premedicación con atropínicos. No se utilizaron psicotrópicos, y en ningún caso fue menester la anestesia general. La muestra obtenida fue fijada en formaldehído al 5 % y enviada al laboratorio de anatomía patológica, claramente identificada y separada de las demás muestra de otras zonas broncopulmonares del mismo paciente.

Se analizan los resultados según las variables: sexo, edad, antecedentes de tabaquismo, localización radiológica de la lesión sospechosa (tumor), tipo histológico, hallazgos endoscópicos y resultado de la biopsia. Los datos son procesados en número y porcentaje. Los valores obtenidos fueron tratados mediante un análisis centrado en las variables analizando el comportamiento de la población en estudio en varios de sus aspectos relevantes haciendo distribución de frecuencia de los valores obtenidos mediante la aplicación de estadística descriptiva para obtención de frecuencias relativas, medidas de posición y medidas de variabilidad.

## RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón y carina principal de apariencia normal. La biopsia de carina reportó hiperplasia en 44 % de los casos, displasia en 10 %, metaplasia en 10 %, neoplasia en 8 % y ausencia de alteraciones en el 24 % restante. La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 59,30 años  $\pm$  7,6. El 98 % de los pacientes tenía más de 50 años, siendo la sexta década de la vida donde se presentó el mayor número de pacientes estudiados. Los pacientes con mayor número de biopsia positivas para neoplasia presentaban edad comprendida entre 50 y 60 años (4 %) y 61-70 años (4 %). El sexo masculino predominó, representando el 86 % de la muestra con una relación masculino-femenino de 5,5:1. El hábito de fumar cigarrillos

se relacionó de acuerdo al número de años y número de cigarrillos por día. Todos los pacientes tenían más de treinta años con el hábito. El 60,6 % de los pacientes consumían más de 40 cigarrillos por día. En este grupo, se reportaron dos biopsias de carina con neoplasia. Dos pacientes (4 %) no tenían antecedentes de hábitos tabáquicos y en uno de ellos se reportó neoplasia en la biopsia de carina. El 28 % de los pacientes con antecedentes de fumar más de 40 cigarrillos al día tenían hiperplasia en la biopsia de carina.

En cuanto a la localización de la neoplasia pulmonar, en 33 casos (66 %) el tumor estaba localizado en pulmón derecho, con 21 casos en lóbulo superior (63,63 %). De los 17 casos en pulmón izquierdo, 10 (58,82 %) estaban en lóbulo superior. En los casos en que la biopsia carinal reportó neoplasia, los tumores se encontraban localizados en lóbulo medio de pulmón derecho en un caso (2 %) y en pulmón izquierdo en 3 casos (6 %) estando dos en lóbulo superior.

En todos los casos los hallazgos endoscópicos coincidieron con el lado pulmonar afectado radiológicamente. En 11 casos (22 %) el tumor era observable a la visión endoscópica; de estos once casos, ocho estaban en el lado izquierdo y tres en el lado derecho. En los del lado izquierdo 5 eran del lóbulo superior y 3 del lóbulo inferior, en el pulmón derecho 2 casos eran del lóbulo superior y 1 caso del lóbulo inferior. En los casos restantes los signos bronquiales fueron indirectos; 16 con engrosamiento de la mucosa endobronquial, 15 casos con edema y congestión y 8 con engrosamiento de la mucosa con reducción de la luz bronquial. Cuando el hallazgo de la broncoscopia flexible era tumor visible, las biopsias de carina de apariencia normal reportaron hiperplasia en seis casos, neoplasia en dos casos, dos con displasia y uno con metaplasia.

En cuanto a los tipos histológicos del tumor, se observó un predominio del carcinoma

epidermoide con 24 casos (48 %), seguido de adenocarcinoma en 16 casos (32 %), tumor de células pequeñas de la variedad células en avena (*oat cell*) en 4 casos (8 %), carcinoma bronquiolo-alveolar en 3 casos (6 %), carcinoma indiferenciado en 2 pacientes (4 %), 1 leiomioma endobronquial y un carcinoma anaplásico. Los tipos histológicos que tenían neoplasia en la biopsia de carina fueron tumor de células pequeñas, leiomioma, carcinoma bronquiolo-alveolar y carcinoma anaplásico.

En los casos donde el tumor primario pulmonar fue carcinoma epidermoide, la biopsia de carina principal reportó hiperplasia en 16 casos (32 %), metaplasia en tres pacientes (6 %), tejido normal en tres casos (6 %), y displasia en dos (2 %). De los 17 pacientes que presentaban adenocarcinoma como variedad histológica, se reportaron once biopsias carinales con hiperplasia (22 %) y tres pacientes tenían displasia (6 %).

## DISCUSIÓN

Una vez realizado el diagnóstico de cáncer pulmonar, y antes de la consideración de terapia definitiva, se requiere una evaluación para definir la extensión clínica de enfermedad. Los estudios rutinarios deben incluir radiografía del tórax, estudios hematológicos y otros marcadores bioquímicos tales como el calcio en suero, la fosfatasa alcalina y la transaminasa oxalacética. La elevación de estos marcadores bioquímicos indica la necesidad de descartar metástasis óseas<sup>(3)</sup>.

La tomografía computarizada del tórax y abdomen superior para descubrir nódulos linfáticos o agrandamiento mediastinal, metástasis pulmonares, hepáticas y suprarrenales insospechadas es utilizada de rutina en centros estadounidenses para evaluar a los pacientes candidatos para cirugía curativa. Este uso rutinario para investigar metástasis insospechadas es un punto discutible frecuentemente

debido a su relación costo-beneficio. De manera similar, la investigación rutinaria de metástasis óseas a pesar de la ausencia de anomalías clínicas o bioquímicas probablemente no es rentable.

El uso rutinario de mediastinoscopia antes de la intervención quirúrgica para el cáncer pulmonar también se debate. Con la mediastinoscopia, la enfermedad mediastinal superior inoperable puede identificarse, evitando toracotomías innecesarias. Aproximadamente 5 % de los pacientes presentan ganglios mediastinales inoperables, que no fueron sospechados a pesar del uso de la tomografía. La mediastinoscopia no es usada como un procedimiento rutinario.

La invasión de la carina principal es un criterio indiscutible de inoperabilidad para los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, por lo que se propone que en la realización de la broncoscopia diagnóstica de los pacientes en los cuales se sospecha cáncer pulmonar y la carina conserva la apariencia macroscópica normal, se tome una biopsia para evaluar la invasión neoplásica de la misma. Se plantea la hipótesis de que las células llegan a la carina principal por los linfáticos bronquiales que circulan por la submucosa o por la adventicia, directamente desde el origen del cáncer en la pared del bronquio<sup>(8)</sup>.

En nuestro estudio se pudo apreciar que en el 8 % de la muestra estudiada se detectó neoplasia en la biopsia de carina. En el 44 % de los pacientes, la biopsia carinal reportó hiperplasia. Se analizó la relación entre los hallazgos de la biopsia de carina y las diferentes variables estudiadas; se encontró relación significativa con el hábito tabáquico, localización del tumor, hallazgos endoscópicos, diagnóstico histológico y estadificación de la enfermedad.

Una cantidad de datos vincula en la actualidad el hábito de fumar cigarrillo como el factor de riesgo único más importante para el desarrollo de carcinoma de pulmón. Sin embargo, la

presencia de anomalías histológicas previas al desarrollo de carcinoma franco han sido bien documentadas en el epitelio bronquial de los fumadores. Estos cambios, incluyendo pérdida de los cilios bronquiales, hiperplasia de las células epiteliales bronquiales y anomalías nucleares, pueden ser los precursores histológicos del verdadero carcinoma. El carcinoma epidermoide y el carcinoma de células pequeñas son los dos tipos histológicos que con mayor frecuencia se asocian con el hábito tabáquico<sup>(3)</sup>. Observamos que los pacientes que habían fumado dos o más cajetillas de cigarrillos por un tiempo comprendido entre treinta y cincuenta años, fue el grupo que presentó mayor frecuencia de metaplasia, hiperplasia, displasia y neoplasia en la biopsia tomada de la carina principal con apariencia normal.

Algunos autores como Robbins y col.<sup>(11)</sup>, hallaron células neoplásicas en la biopsia de la carina de aspecto normal en el 10,47 % de los casos. Otros estudios como el de Fiorino y col.<sup>(8)</sup>, reportan células neoplásicas en la biopsia de carina con aspecto normal en el 12,38 % de los casos estudiados. En nuestra serie la biopsia tomada con broncoscopia flexible en la carina con aspecto normal reportó células neoplásicas en 8 % de los casos evaluados. El hallazgo de neoplasia en la carina principal de apariencia normal fue reportado en dos pacientes que presentaban tumor endobronquial visible con el broncoscopio flexible y en dos pacientes donde se observó como hallazgo endoscópico engrosamiento de la mucosa.

Después de un período inconstante de tiempo, un tumor primario que crece dentro del parénquima pulmonar o dentro de la pared bronquial invade las circulaciones vasculares y linfáticas, produciendo siembras metastásicas regionales y a sitios distantes. En la mayoría de los casos, la invasión linfática ocurre antes que las metástasis a distancia. En el tejido pulmonar, el drenaje linfático sigue el modelo bronquioarterial. Los linfáticos de los lóbulos

pulmonares inferiores drenan al mediastino posterior y finalmente a la linfa de los nodos subcarinal. En el lóbulo superior derecho, los linfáticos drenan hacia el mediastino superior; en el lóbulo superior izquierdo, el drenaje linfáticos corren a lo largo de los grandes vasos (la aorta y arteria subclavia) hacia el mediastino anterior. Es sabido que la localización izquierda y/o superior afecta más prontamente las estaciones ganglionares superiores teniendo un pronóstico más reservado<sup>(7)</sup>. Se esperaría que tales localizaciones afectaran con mayor frecuencia la red linfática submucosa de la carina. Fiorino y col.<sup>(8)</sup>, en su serie estudiada no encontró ninguna significación en esta variable. Estos hallazgos no difieren de lo observado en los pacientes de nuestro estudio donde se reportaron 31 casos en el lóbulo superior, de los cuales 21 estaban en el derecho y 10 en el pulmón izquierdo. Las neoplasias reportadas en la biopsia de carina de estos pacientes tres tenían localización izquierda; dos en el lóbulo superior y una en el lóbulo inferior, y la otra tenía localización derecha en el lóbulo medio.

Cuando se analiza la variedad histológica en los pacientes de nuestro estudio apreciamos que el carcinoma escamoso se presentó con mayor frecuencia; pero en los resultados de la biopsia de la carina principal el 32 % de los pacientes tenían hiperplasia y la neoplasia sólo estaba presente en un paciente. Contrariamente el carcinoma de células pequeñas se presentó solo en cuatro pacientes de la muestra estudiada pero un paciente presentaba invasión franca de la carina principal. El adenocarcinoma mantuvo la frecuencia reportada por otros autores y en la carina principal no se presentó invasión por neoplasia; pero se reportaron tres pacientes con displasia. Se considera que el número de casos que invadieron la carina principal por los diferentes tipos histológicos es alto al considerar que la carina tenía un aspecto macroscópico normal. Se reportó un paciente con leiomiomas endobronquial con invasión a la carina principal, esta variedad de tumor es rara.

Se plantea entonces que las células neoplásicas llegan a la carina principal por los linfáticos bronquiales que circulan por la submucosa o por la adventicia, directamente desde el origen del cáncer en la pared del bronquio. La biopsia de carina principal puede detectar las células malignas que llegan a ésta por los

linfáticos de la pared bronquial, es por esto que se recomienda que en todos aquellos casos sospechosos de cáncer de pulmón se efectúe la broncofibroscopia en forma temprana y durante la misma, practicar siempre biopsia de la carina principal aunque presente apariencia macroscópica normal.

---

## REFERENCIAS

1. Roa J, Bermúdez M, Acero R. Neumonología. Bogotá, Colombia: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
2. Chaparro C, Awad CE, Torres CA. Fundamentos de medicina: neumonología. 5ª edición. Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas; 2000.
3. de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles & practice of oncology. 5ª edición. EE.UU: Editorial McGraw-Hill; 2000.
4. Weinberger SE. Pulmón. Buenos Aires, Argentina: Editorial Panamericana S.A.; 1998.
5. Zavala D, Bellotti R. Manual de Broncofibroscopia. Buenos Aires, Argentina: Editorial Panamericana S.A.; 1985.
6. Castella J, Puzo M. Broncología. Barcelona, España: Salvat Editores; 1982.
7. Fraser RS, Peter JA, Fraser RG, Pare PD. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 3ª edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1992.
8. Fiorino AR, Grimberg CE, Isidoro R, Debais MC. Valoración de la biopsia de carina aspecto normal en el cáncer broncopulmonar. *Rev Argent Tórax*. 1997;58(1):5-10.
9. Rabin CB, Selikoff IJ, Kramer R. Paracarinal biopsy in evaluation of operability of carcinoma of the lung. *AMA Arch Surg*. 1952;65(6):822-830.
10. Griess DF, Mc Donald JR, Clagett OT. Proximal extension of carcinoma of the lung in bronchial wall. *J Thorax Surg*. 1945;14:362.
11. Robbins HM, Morrison DA, Sweet ME, Solomon DA, Goldman AL. Biopsy of the main carina; staging lung cancer with the fiberoptic bronchoscope. *Chest*. 1979;75(4):484-486.
12. Echard Y, Barre A, Jagueux M, Derenne JP, Decroix G. [Staged bronchial biopsies in the preoperative evaluation of primary bronchial cancer]. *Rev Fr Mal Respir*. 1982;10(5):345-350.
13. York EL, Jones RL, King EG, Chaput MR, Nguyen GK. The value of submucous needle aspiration in the prediction of surgical resection line of bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1991;100(4):1028-1029.