

## چکیده

### پیشگفتار

نمونه برداری سوزنی- مرکزی میان سینه ای با هدایت CT (CT-guided TransThoracic core-Needle Biopsy(TTNB) به فراوانی برای تشخیص ندول های ریوی استفاده می گردد، ولی ارزش بالینی نتایج منفی به میزان کافی بررسی نشده است. ما در صدد تعیین ارزش پیش بینی منفی ((Negative Predictive Value(NPV) برای TTNB و بررسی فاکتور های پیش بینی کننده نتایج منفی بودیم.

### بیماران و روش

همه TTNB های انجام شده در سه مرکز از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۲ در نظر گرفته شدند. نمودار های پزشکی بیماران با نتایج غیر بدخیم TTNB بازبینی شده و به صورت منفی های واقعی کاذب گروه بندی شدند. برای تحلیل چند متغیره از رگرسیون لوژستیک دوتایی استفاده گردید.

### نتایج

به طور کلی، ۹۸۰ TTNB بررسی شدند. بیماری بدخیم در ۷۹٪ (n=777)، بیماری غیر بدخیم در ۶٪ (n=54) و نتایج "منفی" در ۱۵٪ (n=149) از موارد پیدا شدند. جهت تشخیص بیماری بدخیم، NPV ۵۱٪ بود. حساسیت، ویژگی و دقت محاسبه شده به ترتیب ۸۹٪، ۹۹٪ و ۹۰٪ بودند. نرخ عوارض ۳۴٪ (عوارض جانی در ۶٪ موارد) بود. در تحلیل چند متغیره، فاکتور های پیش بینی کننده یک نتیجه منفی کاذب تجربه رادیولوژیست (AOR=0.996; 95% CI [0.994-0.998])، وقوع یک عارضه در طول عملیات (AOR=1.598 [1.202-3.187]) و SUVmax متوسط تا بالا در اسکن PET (AOR=7.657 [1.737-33.763]) بودند. در ۲۴ مورد، TTNB

دومرتبه با همان هدف اولیه انجام شد. نرخ عوارض ۳۳٪ بوده و TTNB در ۹۵٪ موارد با NPV ۶۷٪ تشخیص فراهم نمود.

## نتیجه گیری

نیمی از همه TTNB های "منفی" در تشخیص بدخیمی، منفی کاذب هستند. TTNB دوم با هدف اولیه، در بیشتر موارد بدون افزودن نرخ عوارض یک تشخیص نهایی فراهم می کند.

## مقدمه

با پیشرفت های اخیر در تصویر برداری توموگرافی محاسباتی (CT) و علاقه روزافزون به پایش سرطان ریه، مدیریت ندول های ریوی به طور افزایش یافته ای چالش برانگیز شده است (۱-۳). اگرچه در صورت احتمال پایین و بالای سرطان به ترتیب راهبرد مشاهده ای یا برش مستقیم جراحی می تواند مطرح گردد؛ بسیاری از الگوریتم های تصمیم گیری شامل یک مرحله نمونه برداری از ندول می گردد. راه های متفاوتی برای نمونه برداری از چنین ندول های وجود دارد: برونکوسکوپی انعطاف پذیر (شامل هدایتگر الکترومغناطیسی)، موج فراصوت درون برونشی شعاعی (R-EBUS)، جراحی (thoracotomy یا thoracoscopy) و نمونه برداری میان سینه ای با هدایت CT یعنی همان TTNB یا ریزمکش سوزنی (FNA) [۵-۷]. TTNB به خصوص برای جراحات محیطی ریوی، جراحات غیر قابل دسترسی به وسیله ی برونکوسکوپی و برای توده های مرکزی (نافی یا میان سینه ای) به عنوان استاندارد در نظر گرفته می شود [۲،۴،۵،۷-۹]. گرچه نرخ عوارض TTNB قابل توجه به نظر می رسد (حدود ۲۰٪ برای دم سینه (pneumothorax) و ۷٪ برای خلط خونین)، این مداخله با این حال به دلیل اینکه این عوارض اکثراً بدون علامت بوده یا درجه پایینی دارند امن در نظر گرفته می شود [۷،۹،۱۰].

TTNB در تشخیص بدخیمی سینه ای دارای ۹۰٪ حساسیت و ۹۷٪ ویژگی است [۵]. گرچه TTNB ها روزانه به فراوانی در فرایند درمان در سرتاسر دنیا انجام می شود، داده ها برای

آن هایی که نتایج بدخیمی نشان نمی دهند دچار کمبود است. در واقع، TTNB ممکن است به تشخیص یک بیماری غیر بدخیم یا نشان دادن نتیجه منفی (هیچ گونه بیماری در نمونه های مورد نظر شناسایی نشود) منجر گردد [۹،۸]. تنها تعدادی انگشت شماری از مطالعات پیامد هایی را گزارش داده اند که بعد از یک TTNB منفی یا غیر بدخیم اتفاق افتاده است. همگی به وسیله تعداد بسیار پایین موارد محدود شده یا تنها بر جراحات های ویژه ای مانند کدِری های خوش خیم یا شفافیت یکنواخت تمرکز دارند [۱۴-۱۱،۹]. هرچند، فراوانی نتایج منفی یا غیر بدخیم، پرسش هایی بسیار کاربردی درباره عوامل خطر برای ارزش پیش بینی منفی (NPV) TTNB بر می انگیزد.

بنابراین، در مطالعه حاضر ما نتایج منفی و غیر بدخیم TTNB های یک کوهورت گذشته نگر بزرگ را بررسی کردیم. ما قصد داشتیم NPV - TTNB را محاسبه نموده و به طور مفهومی عوامل پیش بینی کننده را برای نتایج منفی کاذب ارزیابی نماییم.

## روش

### جمعیت آماری

پایگاه داده های سه مرکز (بیمارستان لیون سود (لیون)، بیمارستان لویز پرادل (لیون) و بیمارستان گرنوبل (گرنوبل)، که همگی در فرانسه واقعند) برای انتخاب گذشته نگر تمام TTNB هایی که در بیماران بالای ۱۸ سال بین یکم ژانویه ۲۰۰۶ و ۳۱ دسامبر ۲۰۱۲ (۷ سال) استفاده شد. سپس گزارش های TTNB برای مستثنی کردن FNA ها علاوه بر بیوپسی های مرکزی اندام هایی غیر از ریه، میان سینه یا پلور مورد بازبینی قرار گرفتند. گزارشات باقی مانده ی TTNB متعاقباً بازبینی گردیدند. آن هایی هم که هیچ نمونه برداری انجام نداده بودند یا برایشان یک گزارش پاتولوژی در دسترس نبود مستثنی شدند.

سپس، TTNB های انتخاب شده در بالا به صورت زیر طبقه بندی شدند:

(۱) "بیماری بد خیم" برای موارد تأیید شده بد خیمی (شامل سرطان های خونی)؛ (۲) "بیماری غیر بدخیم" برای موارد با بیماری شناخته شده و غیر بدخیم و (۳) "نتیجه غیر قاطع (منفی)" برای آن هایی که تشخیص بیماری نبوده و/یا با بیوپسی های دارای مواد ضعیف. نتایج بدخیم بیشتر مورد بررسی قرار نگرفتند.

### جمع آوری داده و تعریف پیامد ها

داده های اضافی برای تمام بیمارانی که حداقل دارای یک یافته TTNB با بیماری غیر بدخیم یا نتیجه منفی بودند از طریق نمودار های پزشکی جمع آوری شد: تاریخچه پزشکی بیمار، تاریخ آخرین تماس یا تاریخ مرگ و راهبرد دنبال شده برای دستیابی به یک تشخیص نهایی. تشخیص نهایی به عنوان تشخیصی تعریف شده بود که نهایتاً توسط درمانگر بر اساس یک بیوپسی دوم، هر گونه تست دیگر یا پیگیری ندول مورد نظر، مطرح شده و باقی می ماند. متغیر های نوع هدف (جامد، کدری با شفافیت یکنواخت یا مخلوط) و طول مسیر سوزن ثبت گردیدند. متأسفانه کیفیت ثبت بین مراکز بسیار مختلف بوده و ما مجبور بودیم با داده های مفقود شده دست و پنجه نرم کنیم. از این رو، این متغیر ها در مطالعه بررسی نشده اند.

مضافاً، ما شاخص تجربه جراح را نیز محاسبه نمودیم: تمام TTNB های انجام شده به وسیله هر رادیولوژیستِ منحصر به فرد در طول مطالعه مورد توجه قرار گرفتند و سپس در سه گروه دسته بندی شدند (کمتر از ۲۰ TTNB، بین ۲۱ و ۹۹ TTNB و بیش از ۱۰۰ TTNB).

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق Lyon Sud-Est IV (تحت شماره ارجاع L13-102) به عنوان غیر مداخله ای دسته بندی شد و مطابق قوانین فرانسه، پایگاه داده به مسئول ثبت اطلاعات ملی اعلام شد (تحت شماره ارجاع HCL13-84).

فرایند TTNB

تمام TTNB ها به وسیله ی رادیولوژیست های ارشد معتبر مورد انجام شد. تمام مراکز از دستورالعمل های یکسانی برای تشخیص سرطان ریه استفاده کرده و بنابراین دلالت های مشابهی برای TTNB دارند. موقعیت بیمار بر اساس مکان هدف مورد نظر در سینه تعیین گردید. سیستم های دو محوری به وسیله سوزن های نمونه برداری مرکزی خودکار و نیمه خودکار مورد استفاده قرار گرفت. هنگامی که نمونه برداری کامل شد، یک CT کامل از قفسه سینه برای چک کردن عوارض حاد مانند دم سینه یا خونریزی انجام گرفت.

### رویداد های مضر

عوارض حاد بر اساس نظر رادیولوژیست ها ثبت شد. به طور قابل توجه: ما یک خونریزی ساده آلوئولی (تعریف شده بر اساس خونریزی موضعی ریوی که در طول TTNB در CT مشاهده شده ولی با خلط خونی یا دیگر عوارض همراه نیست) را در نظر نگرفتیم. شدت خلط خونی (کم، متوسط یا بسیار) و شدت هموتوراکس (مینور یا ماژور) به وسیله رادیولوژیست ارزیابی گردید. مرگ یا رویداد های مخاطره آمیز مانند drained pneumothorax، خلط خونی ماژور و هموتوراکس ماژور به عنوان رویداد های شدیداً مضر (SAEs) تعریف شدند. در این سه مرکز، رویه ها در صورت بروز عوارض یکسان بود. اگر عارضه علامت دار نبوده یا به خوبی تحمل می شده، TTNB تا دستیابی به حداقل یک نمونه ادامه می یافت. در شرایط مقابل آن، به سرعت متوقف می گردید.

### تحلیل آماری

توزیع نرمال متغیر های پیوسته به وسیله آزمون Kolmogorov-Smirnov ارزیابی شد. توزیع های غیر نرمال متغیر های پیوسته به صورت مدیان و بازه های میان چارکی بیان گردیدند. تفاوت ها در توزیع متغیر های پیوسته توزیع شده به صورت غیر نرمال به وسیله آزمون نمونه های مستقل Mann-Whitney U برای متغیر های با دو نمونه و آزمون نمونه های مستقل Kruskal-Wallis برای متغیر های با بیش از دو نمونه ارزیابی شد. متغیر های گروهی به صورت درصد بیان شدند.

برای مقایسه این متغیرها در صورتی که تأثیر مورد انتظار کمتر از ۵ درصد باشد، از یک آزمون  $\chi^2$  یا Fisher's exact استفاده گردید.

یک مدل لوژیستیک دوتایی (روش ورود) برای محاسبه نسبت شانس (OR) برای پیش بینی یک نتیجه منفی کاذب استفاده شد. در ابتدا یک مدل تک متغیره غیر انطباقی جایگذاری شد و سپس متغیرهای مهم یا مرتبط به یک مدل انطباقی چند متغیره وارد شدند.

حساسیت، ویژگی و ارزش های پیش بینی برای تشخیص بیماری بدخیم به طور مناسب محاسبه گردیدند. نرخ دقت به صورت نسبتی از آزمون ها که واقعی محسوب شده بودند (منفی و مثبت) تقسیم بر تعداد کل آزمون های انجام شده محاسبه گردید. از آنجایی که TTNB های مثبت بازبینی نشده بودند، حساسیت، ویژگی، دقت و ارزش های پیش بینی مثبت (PPV) به صورت تخمینی هستند. برای بیان عدم اطمینان احتمالات محاسبه شده، فواصل اطمینان (CI) ۹۵٪ ویلسون گزارش شد. بنابراین، یک "مثبت واقعی" به عنوان یک TTNB تعریف شد که به تشخیص یک یافته بافت شناسی بدخیم منجر شود. یک "منفی واقعی" به نتایج TTNB غیر بدخیم یا منفی با یک تشخیص نهایی غیر بدخیم اطلاق شد. یک "منفی کاذب" به صورت نتایج TTNB غیر بدخیم یا منفی با یک تشخیص نهایی بدخیم اطلاق گردید.

مقادیر مفقود شده به همین صورت گزارش شدند. همه آزمون ها دو پهلو بوده و یک مقدار P معادل 0.05 از لحاظ آماری معنادار تلقی شد. تمام تحلیل های آماری با نرم افزار SPSS statistics Version 20 انجام شد (IBM Co, Armonk, NY, USA).

## نتایج

### جمعیت آماری

دخول و خروج موارد مطالعه در تصویر ۱ خلاصه شده است. به طور کلی، ۱۵۴۹ بیوپسی از راه پوستی (percutaneous) در طول دوره مطالعه در مراکز شرکت کننده انجام و ۹۸۰ TTNB (در

۹۳۹ بیمار) در تحلیل نهایی در نظر گرفته شد. ویژگی‌های عمده TTNB های بررسی شده در جدول ۱ نشان داده شده است. TTNB ها به وسیله ۳۶ رادیولوژیست مختلف انجام شد. در طول دوره مطالعه، ۲۵ نفر از آن‌ها کمتر از ۲۰ TTNB (۱۶٪ از کل TTNB ها)، ۷ نفر ۲۱ تا ۹۹ TTNB (۲۳٪) و ۳ نفر بیش از ۱۰۰ TTNB (۶۲٪) انجام دادند.

### نتایج اصلی TTNB

بیماری بدخیم در ۷۷۷ TTNB (۷۹٪)، بیماری غیر بدخیم در ۵۴ (۶٪) و نتایج منفی (شامل نمونه برداری ضعیف) در ۱۴۹ (۱۵٪) مورد یافت شد (جدول ۲).

در میان ۲۰۳ (۲۱٪) TTNB با نتایج غیر بدخیم یا منفی، ۱۸۸ مورد از یک تشخیص نهایی (تصویر ۱) به وسیله یک مدرک بافت شناسی بیشتر ( $n=80$ ) یا نتایج دیگر معاینات، یافته‌های بالینی یا پیگیری‌ها ( $n=108$ ) بهره بردند. روی هم رفته، ۹۳ مورد بیشتر سرطان سرانجام توسط بررسی‌های متعاقب تشخیص داده شد (۴۹٪ از ۲۰۳ TTNB های منفی یا غیر بدخیم به صورت اولیه). معاینات تهاجمی بیشتر در ۴۳٪ از ۲۰۳ TTNB - منفی یا غیر بدخیم انجام شد. این مداخلات شامل جراحی قفسه سینه (شامل بیوپسی ریه و میان

سینه و برش جراحی،  $n=44$ ) یا یک TTNB دوم در همان محل هدف (۲۷٪،  $n=24$ ) می‌شد. دو بیمار بیش از یک مرتبه تحت معاینه تهاجمی برای رسیدن به تشخیص نهایی قرار گرفتند. پس از انجام معاینات تهاجمی بیشتر امکان یک تشخیص نهایی در ۹۳٪ از موارد وجود داشت (جدول ۱).

### عملکرد تشخیصی TTNB

برای تشخیص بدخیمی سینه‌ای، TTNB NPV برابر با ۵۱٪ بود که به معنای کاذب بودن یک نتیجه غیر بدخیم یا منفی در هر دو مورد است (تشخیص نهایی سرطان). در مقایسه، حساسیت، ویژگی و دقت محاسبه شده به ترتیب ۹۹٪ (95% CI; [94-100%])، ۸۹٪ (95% CI; [87-91%]) و ۹۰٪ (95% CI; [88-92%]) بود (جدول ۳). باید ملاحظه نمود که یک نتیجه مثبت کاذب به

طور تصادفی یافته شد: در یک بیمار، چیزی که بر اساس TTNB یک بدخیمی تیموسی قلمداد می شد، بعداً پس از جراحی به عنوان یک هایپرپلازی خوش خیم تیموس شناسایی گردید.

### رویداد های مضر

به طور کلی، حداقل یک عارضه در یک سوم از TTNB ها (۳۴٪، n=329) اتفاق افتاد. نسبت SEA ها برابر با ۶٪ بود (n=61) (جدول ۲). نرخ مرگ و میر مرتبط با TTNB برابر با ۰/۱٪ بود (n=1).

### عامل پیش بینی کننده نتایج منفی

روی هم رفته، ۱۴۹ TTNB منفی بودند (به معنای عدم بدخیمی و عدم تشخیص بیماری خوش خیم). در مدل رگرسیون لوژستیک چند متغیره، عوامل پیش بینی کننده مستقل برای یک نتیجه منفی اندازه کوچکتر از 15mm هدف، تجربه رادیولوژیست و روی دادن یک عارضه بود. محل هدف در قفسه سینه به طور نسبی، ولی نه قاطع، دارای اهمیت آماری بود (جدول ۴).

### عوامل پیش بینی کننده نتایج منفی کاذب

تجربه رادیولوژیست و روی دادن یک عارضه هر دو با خطر منفی کاذب مرتبط بوده، در حالی که اندازه و موقعیت هدف در قفسه سینه، اندازه سوزن و تعداد نمونه گیری ها این گونه نبودند (جدول ۵). در مدل چند متغیره (منطبق با سن، اندازه هدف، تعداد بیوپسی ها، تجربه رادیولوژیست (همگی پیوسته) و روی دادن عارضه (گروهی))، تنها تجربه رادیولوژیست و روی دادن یک عارضه از لحاظ آماری با اهمیت باقی ماندند.

بعضی از متغیر های تاریخچه بیمار تنها برای TTNB های منفی یا غیر بدخیم ثبت شده بودند (n=203). در این وضعیت، یک SUVmax متوسط تا بالا در PET scan به میزان بالایی پیش بینی کننده دقت مدل چند متغیره بود (جدول ۶).

### TTNB دوم در همان محل



در ۲۴ مورد، یک TTNB متعاقب در همان محل هدف انجام شد. نرخ عوارض برای موارد با TTNB دوم (۳۳٪) با گروه کلی مشابه بود ولی بدون هیچ SEA هایی (جدول ۳). TTNB دوم در ۹۵٪ از موارد با تشخیص نهایی موافقت داشت. ارزش پیش بینی منفی برای بدخیمی قفسه سینه برابر با ۶۷٪ بود (جدول ۳).

## بحث

در مطالعه ما روی ۹۸۰ TTNB، ما یک NPV معادل ۵۱٪ برای تشخیص بیماری بدخیم یافتیم. اندازه هدف، روی دادن یک عارضه و رادیولوژیست بی تجربه تر پیش بینی کننده های مستقل مهمی برای یک نتیجه منفی TTNB بودند. هرچند، تنها رادیولوژیست بی تجربه تر و روی دادن عارضه، از لحاظ آماری ارتباطی با اهمیت با یک نتیجه منفی کاذب داشتند. سرانجام، نتایج ما پیشنهاد می کند که TTNB دوم در همان محل اولیه ممکن است یک گزینه عالی برای دستیابی به تشخیص نهایی بدون افزایش خطر باشد.

نتایج حاصل از عملکرد تشخیصی TTNB برای سرطان ریه با آنهایی که قبلاً در مقالات گزارش شده اند سازگاری دارد. در یک مرور نظامند اخیر، ریورا و دیگران حساسیتی معادل ۹۰٪ و ویژگی معادل ۹۷٪ برای تشخیص سرطان محیطی ناشی از برونش یافتند. هرچند، متاتالیز آن ها مطالعات روی FNA را به همراه دیگر مطالعات روی بیوپسی سوزنی مرکزی علاوه بر انواع مختلف تصویر برداری هدایتی (CT، فلوئوروسکوپی و فراصوت) جمع آوری کرده بود. افزون بر این، آن ها یک NPV تجمعی معادل ۷۸٪ گزارش نمودند که نسبت به ما بالاتر بوده ولی مطالعاتی که آن ها جمع آوری کردند در تعاریف خود از مثبت بودن TTNB بسیار ناهمگن بودند [۵]. برای مثال، "احتمال بدخیمی" به عنوان یک نتیجه منفی برای بعضی از مطالعات (همانند مطالعه ما) ولی به عنوان یک نتیجه مثبت "بدخیمی" در دیگر مطالعات در نظر گرفته شده است [۷]. علاوه بر این، بسیاری از این مطالعات FNA و TTNB را هر دو برای تعریف مثبت بودن در نظر گرفته بودند در

حالی که ما تنها بر نتایج بیوپسی مرکزی تمرکز داشتیم. این حقیقت که میزان بالای SUVmax در TEP پیش بینی کننده نتیجه منفی کاذب است با دانش کنونی سازگار می باشد. ندول های ریوی با SUV متوسط یا بالا خطر بیشتری برای بدخیم بودن نسبت به SUV پایین دارند [۲]. در سه مطالعه مشخص شد که اندازه کوچک هدف یک عامل پیش بینی کننده برای نتایج منفی کاذب است [۱۱،۱۵،۱۶]. دو مورد از آن ها همچنین نشان دادند که جراحی های بزرگ (معمولاً نکرودی) پیش بینی کننده های مهمی برای نتایج منفی کاذب بودند [۱۵،۱۶]. سرانجام، توکسادا و دیگران تحلیلی گذشته نگر روی ۱۳۸ TTNB انجام داده و یافتند که جراحی ها در "گروه موفقیت آمیز" TTNB ها (منفی و مثبت واقعی) به طور قابل توجهی نسبت به "گروه ناموفق" آن ها (مثبت و منفی کاذب) بزرگترند [۱۷]. هرچند، در تمام این مطالعات TTNB ها به وسیله یک رادیولوژیست منحصر به فرد و باتجربه انجام می گرفت. همچنین، تنها دو مورد از این مطالعات [۱۱،۱۷] اندازه هدف را در تحلیل چند متغیره پیش بینی کننده یافتند. این یافته ما که روی دادن یک عارضه پیش بینی کننده هر دو نتایج منفی و منفی کاذب است را می توان با توجه به این واقعیت که هنگامی که یک عارضه روی می دهد، جراح عمل را فوراً متوقف می نماید، توضیح داد.

TTNB های منفی یک چالش تشخیصی هستند. علاوه بر این، هیچ اجماع مشخصی بر اینکه چه پروتکل تشخیصی باید پیش گرفته شود وجود نداشته و نویسندگان به طور متغیر، تکرار TTNB (در همان محل) یا بیوپسی در محل دیگر را، در صورت دسترسی، پیشنهاد می کنند [۲،۴،۷،۹]. در مطالعه ما، ۲۴ بیمار در همان محل هدف TTNB دومی نیز داشتند که برای ۹۵٪ از آن ها تشخیص نهایی فراهم ساخت. مونتادون و دیگران ۸ TTNB را تکرار کرده و در بیوپسی دوم یک NPV معادل ۱۰۰٪ یافتند که بیانگر نتایج لی و دیگران در یک مطالعه روی ۲۴ مورد [۱۱،۱۸] بود. هرچند با در نظر گرفتن NPV بالای اولین TTNB، پزشکان همچنین باید دیگر تکنیک های نمونه گیری ندول را، به خصوص برونکوسکوپی ابزاری یا جراحی وابسته به محل ندول، پیش از تکرار TTNB در نظر بگیرند.

مطالعه ما محدودیت هایی دارد، از آن جمله طراحی گذشته نگر. متغیر های مهم و احیاناً مخدوشگری مانند نوع هدف و طول مسیر سوزن به طور نظام مند اندازه گیری نشده و بنابراین در تحلیل ما قرار نگرفتند. محدودیت دوم آن است که ما پیامد را برای نتایج بدخیم تحلیل نکرده و همه آن ها به عنوان مثبت واقعی در نظر گرفته شدند. این ممکن است به اضافه برآورد کردن حساسیت و PPV منجر گردد. هرچند، نرخ مثبت کاذب ها در مقالات به طور معمول بسیار پایین است، برای مثال ۱٪ در تحلیل ریورا و دیگران، هنگامی که FNA و TTNB جمع آوری شدند، و ۰٪، هنگامی که TTNB ها به تنهایی بررسی شد [۵]. علاوه بر این، تعدادی از TTNB های بدخیم ما از ذکر متغیر های مهم چشم پوشی کرده بودند (سیگار کشیدن، TEP SUV و تاریخچه شخصی). سرانجام نتایج ما درباره TTNB دوم در همان محل ممکن است تحت تأثیر خطای انتخاب قرار بگیرد زیرا ممکن است تنها اعمال "آسان" در نظر گرفته شده باشد.

مطالعه ما نقاط قوتی نیز دارد. اول، ما از یک تعریف بسیار محافظه کارانه از TTNB منفی استفاده کردیم. دوم، تعداد TTNB های مشمول مطالعه ما در میان مقالات یکی از بالاترین ها است. سوم، طراحی چند مرکز به ما اجازه داد که یک متغیر جدید را بررسی نماییم: تجربه رادیولوژیست. سرانجام، ما FNA را نادیده گرفتیم، برخلاف بسیاری از مطالعات [۵]، تا بهتر روی آزمون استاندارد تمرکز نماییم: بیوپسی سوزنی - مرکزی با هدایت CT. در مطالعه بزرگ چند مرکز ما از TTNB های با هدایت CT، ما متوجه شدیم که ۴۹٪ از TTNB های با نتایج منفی یا غیر بدخیم نتوانستند سرطان را تشخیص دهند. تجربه رادیولوژیست و عوارض با خطر منفی کاذب مرتبط بود. بیوپسی دوم در همان محل هدف نرخ عوارض را افزایش نداده و در ۹۵٪ موارد تشخیص نهایی را سبب شد.