

# Bronkoskopide Son Gelişmeler

## Recent Developments in Bronchoscopy

Dr. H. Erhan DİNÇER

University of Minnesota, Division of Pulmonary, Allergy, Critical Care and Sleep Medicine

### ÖZET

Günümüzde akciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde minimal girişimsel yöntemler tercih edilmektedir. Son yıllarda bronkoskopik tanı ve tedavi yöntemleri gerek göğüs hastalıkları gerekse göğüs cerrahlarının ilk tercihi olmaktadır. Minimal girişimsel yöntemler hastaların daha çabuk normal yaşamlarına izin vermekle cerrahi şansı olmayan hastaların tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bronkoskopi, tanı, tedavi, yenilikler.

### SUMMARY

Nowadays, minimally invasive diagnostic and therapeutic procedures are preferred when dealing with lung problems. Bronchoscopic diagnostic and treatment options are opted as first choice by pulmonologists and thoracic surgeons. Minimally invasive procedures not only allow patients recover faster and return their routine life but also opens new horizon of diagnostic and therapeutic options in those who are not fit for surgery.

**Keywords:** Bronchoscopy, diagnosis, treatment, new developments.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Assoc. Prof. H. Erhan Dincer, MD  
University of Minnesota, Division of Pulmonary, Allergy, Critical Care and Sleep Medicine 420 Delaware Street SE  
e-posta: erhan\_dincer@yahoo.com  
DOI: 10.5152/gghs.2017.012

Günümüzde akciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde minimal girişimsel yöntemler tercih edilmektedir. Son yıllarda bronkoskopik tanı ve tedavi yöntemleri gerek göğüs hastlıkları gerekse göğüs cerrahlarının ilk tercihi olmaktadır. Minimal girişimsel yöntemler hastaların daha çabuk normal yaşamlarına izin vermekle cerrahi şansı olmayan hastaların tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır.

Bu bölümde son gelişmeler tanı ve tedavi olarak iki ayrı alt başlık altında sunulacaktır.

## AKCİĞER HASTALIKLARININ BRONKOSKOPİK TANISINDAKİ GELİŞMELER

### Kriyo Transbronşiyal Biyopsisi

Kriyo teknolojisi son yıllara akciğer hastalıklarının bronkoskopik tanı ve tedavisinde son yıllarda artarak kullanılmaktadır. Teknoloji nitric oksid veya karbon dioksit gazları kullanarak -89 selsius derecesine kadar dokuları soğutmaktadır. Joule-Thompson prensibinin kullanıldığı bu teknolojiye sıkıştırılmış gaz kriyo probundan hızlı bir şekilde çıkarken genişler ve çok soğuk seviyelere ulaşarak probun dokunduğu dokuya çok sıkı bir şekilde tutunur. Böylece akciğer biyopsisi ve endobronşiyal tümör rezeksiyonu yapılabilir. Kriyo biyopsisi standart forsepsle göre daha büyük doku alması ve daha az ezilme artefaktına sebep olduğu için son yıllarda artarak kullanılmaktadır. Büyük biyopsi nedeniyle daha fazla kanama ve pnömotoraksa sebep olabileceği gündeme gelmiştir, ancak yapılan çalışmalar standart forsepsle karşılaştırıldığında komplikasyonların daha fazla olmadığını göstermiştir. Günümüzde kriyobiopsisi en çok interstisyel akciğer hastalıkları (IAH), akciğer kanseri, infeksiyonlar ve akciğer transplantasyon rejeksiyonunun tespitinde kullanılmaktadır.

IAH'nın tanısı en iyi cerrahi biyopsi ile konulmaktadır. Ancak cerrahi biyopsi sonrası IAH'nın şiddetlenmesi, uzamış hava kacağı ve solunum yetersizliği gibi komplikasyonlar nedeniyle birçok otoriteler daha az girişimsel olan kriyo biyopsisini tercih etmektedir. Her ne kadar standart bir yaklaşım olmasada IAH olduğu iki lobtan 6-8 (toplam) biyopsi gerekmektedir. Hatırlanmalıdır ki UIP (usual interstitial pneumonia) tanısı en çok patoloji akciğerlerin periferinde plevraya yakın olduğu için daha zor olmaktadır. Babiak ve arkadaşları 41 IAH hastalarında kriyo biyopsi ile 39 hastada kesin tanı koymuşlar ve sadece iki hasta pnömotoraks gelişmiştir. Cerrahi akciğer biyopsisi ile kriyo biyopsiyi karşılaştıran çok merkezli bir çalışma ha-

len devam etmektedir ve bu çalışma kriyo biyopsinin kullanılabilirliğine yanıt vermesi beklenmektedir.

Benzer bir şekilde akciğer kanserinin tanısı gerek endobronşiyal gerekse parenkim içindeki tümörlerin tanısı kriyo biyopsi ile kolayca konulabilmektedir. Bu amaçla flexibel (1.9 mm ve 2.4 mm) ve rijid (5.5 mm) problar kullanılabilir. Akciğer içi lezyonlarına ulaşmada radyal EBUS ve/veya navigasyon bronkoskopi kullanılabilir. Aktas ve arkadaşları ve Schumann ve arkadaşları forseps biyopsisi ile karşılaştırıldığında kriyo biyopsinin çok etkili ve daha başarılı tanıya ulaştırdığını göstermişlerdir.

Günümüzde bir çok transplantasyon merkezi akciğer transplantasyon (AT) sonrası rejeksiyon tespitinde rutin olarak forseps biyopsisi yapmaktadır. Genellikle iki lobtan 10 ile 12 biyopsi alınmaktadır. Yarmus ve Fruchter yaptıkları çalışmada, forseps biyopsisi ile karşılaştırıldığında kriyo biyopsinin daha büyük doku örneği aldığı böylece dah az sayıda biyopsi alınabileceğini önermişler ve komplikasyon riskinin aynı olduğunu göstermişlerdir.

Akciğer infeksiyonlarının tanısında eğer bronkoalveolar lavaj cevapsızsa kriyo biyopsinin yeri vardır. Ancak hastanın invaziv fungal infeksiyon riski varsa (örneğin; anjioinvaziv aspergilloz) kriyo biyopsi major kanamaya sebep olabilmektedir.

### Radyal EBUS

20 mHz ultrason sıklığında olan radyal EBUS probları (1.8 mm, 2.0 mm ve 2.6 mm) çalışma kanalları 2 mm, 2.6 mm ve 2.8 mm olan bronkoskoplarla kullanılabilir.

Pulmoner nodülleri özellikle akciğer kanser taramasının yapılmaya başlanmasından sonra çok sık olarak bulunmuştur. Nodülün yeri, görünümü, boyutu ve hastanın kanser risk faktörleri bu hastalara yaklaşımı dikte etmektedir. Nodüllere tanısal yaklaşımda transtorasik iğne biyopsisi, navigasyon bronkoskopi veya radyal EBUS kullanılmaktadır. Rutin bronkoskopinin nodüllerin tanısında ki yeri duyarlılığının düşük olmasından dolayı çok sınırlıdır. Rutin bronkoskopi duyarlılığı %34 iken, radyal EBUS ve/veya navigasyon bronkoskopinin duyarlılığı %70-80 arasındadır. Eğer nodülün içine giren hava yolu varsa radyal EBUSun duyarlılığı %90'ın üzerlerine çıkmaktadır. Navigasyon bronkoskopi gerçek zamanlı biyopsi imkanı sağlamadığı ve teknoloji hastanın derin nefes halinde çekilen akciğer BT'sine dayandığı için duyarlılığı çok yüksek değildir. Son yapılan bir çalışmada ,alt lob nodüllerinin hedefinin önce-

den çekilen BT ile prosedür sırasındaki navigasyon arasında 2.5 cm'ye kadar varan farklılıkların olduğunu göstermiştir.

Halen radyal EBUS ile eş zamanlı (real-time) biyopsi almayı sağlayacak iğne geliştirilmektedir.

### Santral Akciğer Nodüllerinin Tanısında Linear EBUS veya EUS

Santral yerleşimli akciğer nodüllerinin tanısı trans-toraksik iğne biyopsisi veya radyal EBUS ve navigasyon ile ulaşılamayacak yerde ise zor olabilir. Bu hastalarda nodülün yerine göre lineer EBUS veya EUS aracılığı ile nodüllere ulaşılabilir. Lineer EBUS veya EUS ile lezyon görülebiliyorsa iğnelerin ulaşabileceği uzaklıkta, EBUS için 4 cm ve EUS için 8 cm, biyopsi yapılabilir. Bizim çalışma gurubumuz bu yaklaşımın 16 hastanın 15'inde tanının konulabildiğini göstermiştir. Lineer EBUS'un 7.5 mHz sıklığı nedeniyle 9 cm kadar derinlikteki lezyonları görüntüleyebilmektedir.

Bu işlem sırasında lezyona ulaşırken, bronş veya özefagus akciğer dokusundan geçilmesine rağmen bizim vakalarımızın hiç birinde pnömotoraks gelişmemiştir. Biyopsi sırasında birkaç hastada pulmoner arterden geçilerek lezyona ulaşılmasına rağmen ciddi kanamaya da rastlanmamıştır.

### Navigasyon Bronkoskopi

Halen kullanılmakta olan üç ayrı navigasyon bronkoskopi (NB) sistemleri bulunmaktadır; superdimension, LungPoint ve Veran. Superdimension ve Veran sistemleri daha önceden ayrıntılı çekilen BT resimlerini kullanarak lezyona ulaşmak için hava yollarını takip ederek lezyona ulaşabilecek navigasyon haritası çıkartmaktadır. Her iki işlemde de manyetik alan kullanılmaktadır. Manyetik alan yaratabilmek için superdimension sistemi için prosedür odası haritalanmaktadır. Veran sistemi ise sadece hastanın üzerinde manyetik alan yaratabilmektedir ve ayrıca transtoraksik iğne biyopsisine izin vermektedir. LungPoint sistemi de BT resimlerini kullanarak virtual bronşiyal dallarını yaratarak navigasyona izin vermektedir. Navigasyon sisteminin tanı değeri eğer bronş BT belirtisi varsa, eş zamanlı sitoloji kullanılıyorsa, aynı zamanda fuloroskopi ve radyal EBUS kullanılıyorsa ve nodül büyüklüğü 2 cm'den fazla ise daha yüksektir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, NB'nin tanı değeri %59 ile %85 arasında bulunmuştur. Yüksek değerler biyopsinin radial EBUS ile yapıldığı vakalardır. Pnömotoraks şansı NB ile %6 olarak bildirilmiştir ki bu değer transtora-

sik pnömotoraks riski olan yaklaşık %20-25'ten çok daha düşüktür.

NB periferik lezyonların cerrahi olarak rezeksiyonundan önce lokalizasyonunda da kullanılmaktadır. Bu amaçla bronkoskopik olarak boya marker veya fiducial lezyonun içine veya yakınına konulmaktadır.

NB halen gelişmekte olan bir teknolojidir ve en büyük eksikliği gerçek zamanlı biyopsi alınma fırsat vermemesidir. Ayrıca, bu sistemler pahalı, üst lob lezyonlarında düşük tanı değeri ve operatorun bu sistemi kullanması için öğrenim süresinin uzun olmasından dolayı hala standart tanı yöntemi olarak gösterilmemektedir.

### Narrow Band Görüntülemesi

Narrow band (NB) teknolojisi belli ışık dalgalarını kullanarak (B1: 400-430 nm, B2: 420-470 nm, G: 560-590 nm) mukoza seviyesindeki damarları ayrıntılı bir şekilde görüntüleyebilmektedir. NB teknolojisi ile mavi ışık kullanılarak (415 nm) superfisyal ve yeşil ışık kullanılarak (540 nm) epitel altı damarlar görüntülenmektedir. Normal olmayan damarların noktalı (dotted) veya düzensiz (irregular) görüntüleri vardır. Bu yöntem anjiyoenik skuamöz displazilerin (ASD) erken tanısını koymaya yardımcı olabilir. ASD lokal anjiyoenizin göstergesi olup, prekanseröz olarak değerlendirilse de kansere dönüşüp dönüşmeyecekleri kesin değildir. Bu teknolojinin kanser taramasındaki veya güncel kullanımındaki yeri henüz belirlenmemiştir.

### Otofloresan Bronkoskopi

Otofloresan bronkoskopi (OFB) ışığın dokular üzerindeki floresan etkisinden yararlanarak büyük hava yollarındaki prekanseröz lezyonların tanısına yardımcı olmaktadır. Kromofobların (kollajen, elastin, NAD veya NADH) belli ışık spektrumuna (400-450 nm) maruz kaldığında dokudaki elektronları uyarak mukozada değişik renklerde floresan olmasına sebep olur. OFB görüntüsünde yeşil renk normal dokuyu gösterirken rengin kırmızı ve kahverengiye dönüştüğü yerlerde metaplazi, displazi hatta in-situ karsinom olması mümkündür. ACCP'nin 2013'te yayınlanan prensiplerine göre NB görüntülemesi ve OFB yardımcı modalite olarak görülmekte ve cerrahi öncesi tümör marjinin belirlenmesinde ve endobronşiyal tedavi sonrası tümörün relapsının takibinde kullanılabileceği önerilmiştir.

Optik uyum (coherence) tomografi: Optik uyum tomografisi (OUT) ultrasondaki ses dalgaları yerine ışık dalgalarını kullanarak 2-3 mm derinliğinde

yüksek rezolusyonlu enlemesine (cross-sectional) resimler vermektedir. Bu yöntemle bronş duvarındaki mikro seviyedeki (epitel, bazal membran, L. propria, bronşiyal glandular, damar ve kartilaj) anatomik değişiklikler görüntülenebilmektedir. OUT rijit veya flexibel bronkoskopi ile kullanılabilir. OUT endobronşiyal tümörün haya yolu duvarına ne kadar invaze olduğunu göstererek endobronşiyal veya cerrahi tedavi kararında yardımcı olabilir. Ayrıca, anatomik OUT (aOUT) kateteri ile bronkoskopun Endobronşiyal tümör nedeniyle geçemediği açıklıktan darlığın distaline gidilerek enlemesine görüntüleme alınabilir ki bu da endobronşiyal tedavinin tipini ve stent seçiminde yardımcı olabilir.

OUT halen bir çok merkezde bulunmamaktadır pratikte nasıl kullanılması gerektiği halen yapılan araştırmalarla belirlenmeye çalışılmaktadır.

### Konfokal Floresan Mikroskopisi

Konfokal floresan mikroskopisi (KFM) gastroenterologlar tarafından pankreas ve safra yolları hastalıklarında sıkça kullanılmaktadır. Akciğer hastalıklarının tanısındaki yeri hala tam olarak belirlenmese de transplantasyon rejeksiyon, interstisyel hastalıkların ve kanser tanısında araştırmalar devam etmektedir. Bu sistem (Manua Kea) mini problemler kullanarak (1.4 mm) 30000 piksellik 600 ile 500 mikrometrelik bir alanı görüntüleyebilmektedir. Bu da alveol seviyesinde görüntü vererek 2 ve 3 boyutlu resimler verebilmektedir. Alveol seviyesinde, makrofajlar, elastin, damarlar ve lenfosit infiltrasyonu görülebilmektedir. Pahalı bir sistem olmasının yanında mikroskopik resimler değerlendirilmesi kolay olmadığı için halen popüler olmayan bir yöntemdir. Özellikle günümüzde dokunun kanser moleküler çalışması için gerekli olduğu için KFM'in tanısınal değeri yapılacak çalışmalarla belirlenmesi gerekmektedir.

### AKCİĞER HASTALIKLARININ BRONKOSKOPİK TEDAVİSİNDEKİ GELİŞMELER

#### Endobronşiyal Kanser Tedavileri

Endobronşiyal kanser tedavisinde soğuk (kriyo, balon dilatasyonu, mikrodebrider) ve sıcak (lazer, argon plazma koagülasyonu, fotodinamik tedavi ve brakiterapi) yöntemler kullanılmaktadır.

Kriyo tedavisi ya prob aracılığı ile lezyona dokunularak veya spray olarak lezyonun üzerine sıkılarak yapılabilmektedir. Kriyo tedavisinin esasında dokunun -89 selsiusdan daha fazla dondurularak yok edilmesi esasına dayanmaktadır. Hücre ölümü -20 ile -40 selsius arasında gerçekleşmektedir. Hücre ölümü me-

kanizması hücre içi ve dışı kristalleşmeye ve mikrovasküler tromboz oluşumudur. Lezyona dokunularak dokunun aynı bölgesi üç kere 20 ile 60 saniye dondurulup dondurulmanın çözülmesi beklendiği takdirde nekroza sebep olmaktadır. Bu yöntemle ölü dokular birkaç gün sonra tekrarlanan bronkoskopi ile temizlenmektedir. Bu yöntemin gecikmiş etkisinden dolayı kritik hava yolu vakalarında uygun değildir. Dondurma dondurmanın çözülmesi işlemi yerine hava yolları tümörleri hatta eskar dokusu veya granülasyon dokuları probun lezyonun üzerine dokunularak yaratılan buz topu ile beraber kaldırılması mümkündür. Rekanalizasyon olarak bilinen bu yöntem kritik hava yollarının derhal açılmasına fırsat vermektedir. Kanama riski daha fazla olduğu için lazer veya argon plazma koagülasyonu ile kanama kontrolü tümör kaldırılırken veya kaldırıldıktan sonra sağlanabilir.

Mikrodebrider cihazı en çok KBB uzmanları tarafından polip, papillom veya tümörlerin kaldırılması amacı ile kullanılmaktadır. Endobronşiyal kanser tedavisinde de çok etkili bir yöntemdir. Rijit bronkoskopi ile uygulanan bu yöntem tümörün çok kısa bir sürede kaldırılmasını sağlarken hava yollarının delinmesi ve kanama gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Mikrodebrider kateterinin (capi 2.9 mm ve 4 mm) ucu düz, dişli veya açılı olabilirken, rotasyon hızı (500-1000 rpm daha büyük doku kopartılması ve 1000 rpm den fazla hız küçük doku kopartılması için) ve yönü (ileri, geri veya osilatör) ayarlanabilmektedir. Mikrodebrider dokunulduğu yerdeki dokuları kopartırken kateterin içindeki aspirasyon ile kopartılan dokuların aynı anda aspire edilmesini sağlar. Böylece büyük hava yollarındaki (özellikle trakea) tümörler çok hızlı bir şekilde kaldırılabilir.

#### Selim Hastalıkların Endobronşiyal Tedavileri

Bronkoskopik bronkoplevral fistüller akciğer rezeksiyonu sonrası veya akciğer enfeksiyonları, tümörleri, radyasyon tedavisi sonrası, prosedür komplikasyonu olarak (iğne biyopsisi) veya spontan olarak KOAH, IAH ve ARDS hastalarında olabilir. Tedavisi hastanın altta yatan sebebine, büyüklüğüne, hastanın solunum kapasitesi gibi faktörlerine göre değişir. Tanısı klinik olarak ve görüntüleme yöntemleri ile konulur. Fistul (hava kapağının) lokalizasyonu bronkoskopi aracılığı ile kateter yardımı ile dijital sistem (Chartis) kullanılarak bulunabilir. Bu sistemle kateterin ucundaki balon şişirilerek balonun distal tarafındaki sensör yardımı ile hava basıncı ve akımı ölçülebilir. Eğer hava basıncı hem nefes alımında ve veriminde düşük ise balonun şişirildiği segmentin hava kaçırdığı tespit

edilmiş olur. Bu yöntem yaygın olarak kullanımasada standart balon oklüzyon ve hava kacağıının göğüs tüpünde gözlenmesinden daha duyarlı bir yöntemdir.

Fistülün bronkoskopik tedavisi vakadan vakaya değişmektedir. Elde bulunan yöntemler bronşiyal yapıştırıcılar (fibrin glue, siyanoakrilat glue), sklerozan ajanlar (pur alkol, elektrokoter, lazer), bir yönlü kapakçıklar (spiration IBV, zephyr EBV), damar oklüzyon halkaları ve stentlerdir.

Günümüzde en çok tek yonlu kapakçıklar fistulün kapandıktan sonra çıkartılma imkanı olduğu için kullanılmaktadır. Bu kapakçıkların fistülün bulunduğu lob veya segmente yerleştirilmesi çok kolay bronkoskopik işlemdir. Bu kapakçıklar KOAH'ta hacim azaltma içinde kullanılmaktadırlar.

### Endobronşiyal Stentler

Endobronşiyal stentler hava yollarının kötü ve iyi huylu tümörleri yanında hava yollarının etkilendiği inflamatuvar veya mekanik daralmalarında da kullanılabilir. Genel olarak stentler konulma sebebi ne olursa olsun son tercih olarak düşünülür. Bunun nedeni de stentle birçok komplikasyona neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar stent enfekte olabilmesi, migre olması, hava yollarını perforate edebilmesi veya granülasyon dokusu formasyonuna neden olmalarıdır. Henüz komplikasyona neden olmayan ideal bir stent bulunmamıştır. Enfeksiyon riskini azaltacak antibiyotik kaplı stentlerin enfeksiyon riskini azaltmadığı görülmüştür. Stentle, silikon, hibrid ve metalik olarak sınıflandırılabilir. Metalik stentler sadece terminal hastalarda tercih edilmektedir. Silikon stentlerin yerleştirilmesinde rijit bronkoskopi gerekmektedir ve bu stentler diğerlerine göre daha az migrasyona uğramaktadırlar. Hibrid stentler (poliüretan kaplı metal stentler) daha fazla migrasyona uğrarlar, ancak yerleştirilmeleri çok kolaydır ve flexible bronkoskopiyle yapılabilir.

Son yıllarda biyolojik stent geliştirilmesine çalışılmaktadır. Amnion kullanılarak geliştirilmeye çalışılan biyolojik olarak integre olabilen stentin zamanla tamamen endotelize olması ve böylece hava yollarında migrasyona uğramadan ve diğer lokal komplikasyonlara neden olmadan hava yolunda mukoza altında kalması ümit edilmektedir (Peytant Solutions, USA).

Endobronşiyal ablasyon tedaviler: Bronşiyal termoplasti (Alair, USA) astım tedavisine rağmen hala kontrol edilemeyen vakalarda kullanılmaktadır. Bu yöntem hava yollarının bir kateter aracılığı ile 65 selsius derecesinde ısıtılması esasına dayanmakta-

dır. Yapılan hayvan ve insan deneylerinde hava yolları düz kasının ısıtma sonrası kısmen yok olduğu ve geri gelmediği gösterilmiştir. Bu tedavi ile sıklığı üç-dört hafta olan üç aşamada sağ orta lob dışında bütün loblar tedavi edilmektedir. Tedavi sonrasında solunum fonksiyon testlerinde belirgin bir iyileşme olmamasına rağmen hastaların acil ziyaret sayıları, kullandıkları ilaç sayı ve miktarı ile astım alevlenme sıklığı azalmaktadır. Bronşiyal termoplasti tedavisi için hasta seçimi çok önemlidir. Astım benzeri semptom yapan bütün olasılıklar elenmeli ve eğer FEV<sub>1</sub> %50'nin üzerinde ise metakolin testi yapılmalı veya bronkodilatörlerle belirgin cevap gösterilmelidir. Astımı taklit eden KOAH, trakeobronşiyal malazi, vokal kord disfonksiyonu, pulmoner vaskulitler, aktif reflü hastalığı, sinus hastalığı ve allerjiler aranmalı ve bulunursa termoplasti önerilmeden önce uygun bir şekilde tedavi edilmelidirler.

Bronşiyal termoplastiye benzer bir şekilde ısıya bağlı ablasyon yöntemi KOAH hastalarının tedavisinde geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntem bronkoskop ve kateter aracılığı ile vagus sinirini, sağ ve sol, denerve etmeyi amaçlamaktadır (Holaira, Minneapolis, USA).

### KAYNAKLAR

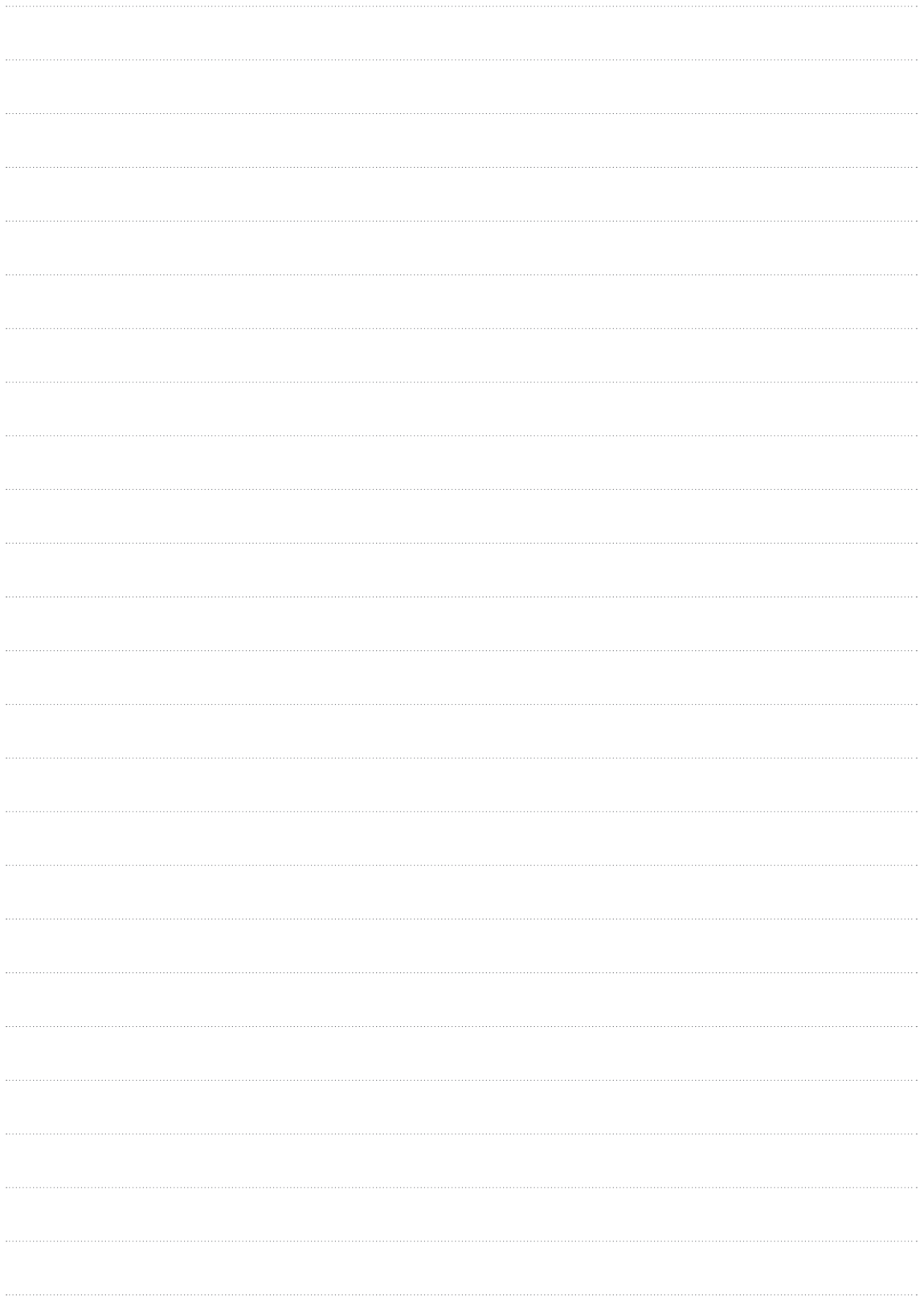
1. Franke KJ, Theegarten D, Hann von Weyhern C, et al. Prospective controlled animal study on biopsy sampling with new flexible cryoprobes vs forceps: evaluation of biopsy size, histological quality and bleeding risk. *Respiration*. 2010;80:127-132.
2. Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, et al. Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation. *Chest*. 2013;143:621-626.
3. Fruchter O, Fridel L, Rosengarten D, et al. Transbronchial cryo-biopsy in lung transplantation patients: First report. *Respirology*. 2013;18:669-673.
4. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*. 2009;78:203-208. DOI: 10.1159/000203987.
5. Pajares V, Puzo C, Lerma E, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: a randomized trial. Abstract September 2013, Session 242, ERS Annual Congress 2013, Barcelona Spain.
6. Aktas Z, Gunay E, Hoca NT, et al. Endobronchial cryobiopsy or forceps biopsy for lung cancer diagnosis. *Ann Thorac Med*. 2010;5:242-246.
7. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJF, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicenter trial. *Eur Respir J*. 2012;39:685-690. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:417-421.

8. Herth F, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound (EBUS)guided transbronchial lung biopsy (TBBX) in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J*. 2002;20:972-5.
9. Shirakawa T, Imamura F, Hamamoto J, et al. Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions. *Respiration*. 2004;71(3):260-8.
10. Herth FJ, Ernst A, Schulz M, Becker HD. Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway in filtration and compression by tumor. *Chest*. 2003;123:458-62.
11. Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. *Chest*. 2003;123:604-7.
12. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*. 2004;125(1):322-5.
13. Dincer HE1, Gliksberg EP2, Andrade RS2. Endoscopic ultrasound and/or endobronchial ultrasound-guided needle biopsy of central intraparenchymal lung lesions not adjacent to airways or esophagus. *Endosc Ultrasound*. 2015 Jan-Mar;4(1):40-3. doi: 10.4103/2303-9027.151332.
14. Eberhardt R, Morgan RK, Ernst A, et al. Comparison of suction catheter versus forceps biopsy for sampling of solitary pulmonary nodules guided by electromagnetic navigational bronchoscopy. *Respiration* 2010;79:54-60
15. Mahajan AK, Patel SB, Hogarth DK. Electromagnetic navigational bronchoscopy: an effective and safe approach to diagnosing peripheral lung lesions unreachable by conventional bronchoscopy. *Chest Meeting Abstracts* 2008;134:98002.
16. Wilson DS, Bartlett RJ. Improved diagnostic yield of bronchoscopy in a community practice: combination of electromagnetic navigation system and rapid on-site evaluation. *J Bronchol* 2007;14:227-32.
17. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, et al. High magnification broncho video scopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax*. 2003;58:989-95.
18. Herth FJ, Eberhardt R, Anantham D, Gompelmann D, Zakaria MW, Ernst A. Narrow-band imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1060-5.
19. Haussinger K, Becker H, Stanzel F, et al. Auto fluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax* 2005;60:496-503.
20. Chhajed PN, Shibuya K, Hoshino H, et al. A comparison of video and auto fluorescence bronchoscopy in patients at high risk of lung cancer. *Eur Respir J*. 2005;25:951-5.
21. Chiyo M, Shibuya K, Hoshino H, et al. Effective detection of bronchial preinvasive lesions by a new auto fluorescence imaging bronchovideoscope system. *Lung Cancer*. 2005;48:307-13.
22. Ikeda N, Honda H, Hayashi A, Usuda J, Kato Y, Tsuboi M, et al. Early detection of bronchial lesions using newly developed video endoscopy-based auto fluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer*. 2006;52:21-7.
23. Lee P, Brokx HAP, Postmus PE, Sutedja TG. Dual digital video auto fluorescence imaging for detection of pre-neoplastic lesions. *Lung Cancer*. 2007;58:44-9.
24. Whiteman SC, Yang Y, Gey van Pittius D, et al. Optical coherence tomography: real-time imaging of bronchial airways microstructure and detection of inflammatory/neoplastic morphologic changes. *Clin Cancer Res*. 2006;12:813-8.
25. Colt H, Murgu SD, Ahn YC, et al. Multimodality bronchoscopic imaging of tracheopatia osteochondroplastica. *J Biomed Opt*. 2009;14:34-5.
26. Colt HG, Murgu SD, Jung B, et al. Multimodality bronchoscopic imaging of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2010;120:468-72.
27. Lam S, Standish B, Baldwin C, et al. In vivo optical coherence tomography imaging of preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2006-11.
28. Michel RG, Kinasewitz GT, Fung K, et al. Optical coherence tomography as an adjunct to flexible bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Chest*. 2010;138:984-8.
29. Thiberville L, Salaün M, Lachkar S, Dominique S, Moreno-Swiric S, Vever-Bizet C, Bourg-Heckly G. Confocal fluorescence endomicroscopy of the human airways. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(5):444-9.
30. Keller CA, Erasmus D, Alvarez F, Wallace M. Preliminary observations in the use of confocal alveolar endomicroscopy in the recipients of single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A4316.
31. Thiberville L, Salaün M, Lachkar S, Moreno-Swiric S, Bourg-Heckly G. In-vivo confocal endomicroscopy of peripheral lung nodules using 488 nm/660 nm induced fluorescence and topical methylene blue. *Eur Respir J*. 2008;263-45.
32. Filner JJ, Bonura EJ, Lau ST, Abounasr KK, Naidich D, Morice RC, Eapen GA, Jimenez CA, Casal RF, Ost D. Bronchoscopic fibered confocal fluorescence microscopy image characteristics and pathologic correlations. *J Bronchol Interv Pulm*. 2011;18(1):23-30.
33. Mazur P. Fundamental cryobiology and the preservation of organs by freezing. In: Karow A, Pegg D, eds. *Organ Preservation for Transplantation*. New York, NY/Basel, Switzerland: Dekker; 1981:143-175.
34. Mazur P. Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am J Physiol*. 1984;143:125-142.
35. Mundth ED. Studies on the pathogenesis of cold injury: microcirculatory changes in tissue injured by freezing. *Proc Symp Arctic Biol Med*. 1964;4:51-72.
36. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Sue-masu K. Bronchopleural fistula associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(5):1456-64.
37. Bellato V, Ferraroli GM, De Caria D, Infante MV, Cariboni U, Spoto MR, et al. Management of postoperative bronchopleural fistula with a tracheobronchial stent in a patient requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):721-2.
38. Chae EY, Shin JH, Song HY, Kim JH, Shim TS, Kim DK. Bronchopleural fistula treated with a silicone-covered bronchial occlusion stent. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(1):293-6.

39. Darling GE, Abdurahman A, Yi QL, Johnston M, Waddell TK, Pierre A, et al. Risk of a right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):433-7.
40. Feller-Kopman D, Bechara R, Garland R, Ernst A, Ashiku S. Use of a removable endobronchial valve for the treatment of bronchopleural fistula. *Chest.* 2006;130(1):273-5.
41. Travaline JM, McKenna Jr RJ, De Giacomo T, Venuta F, Hazelrigg SR, Boomer M, et al. Treatment of persistent pulmonary air leaks using endobronchial valves. *Chest.* 2009;136(2):355-60.
42. Stephens Jr KE, Wood DE. Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(2):289-96.
43. Galluccio G, Lucantoni G, Battistoni P, et al. Interventional endoscopy in the management of benign tracheal stenoses: definitive treatment at long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(3):429-33.
44. Martinez-Ballarín JI, Diaz-Jimenez JP, et al. Silicone stents in the management of benign tracheobronchial stenoses. Tolerance and early results in 63 patients. *Chest.* 1996;109(3):626-9.
45. Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, et al. Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: long-term outcomes analysis. *Chest.* 2003;124(5):1993-9.
46. Lund ME, Force S. Airway stenting for patients with benign airway disease and the Food and Drug Administration Advisory: a call for restraint. *Chest.* 2007;132:1107-8.
47. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. *Chest.* 2007;132(2):609-16.
48. Lunn W, Feller-Kopman D, Wahidi M, et al. Endoscopic removal of metallic airway stents. *Chest.* 2005;127(6):2106-12.
49. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J.* 2004;24:659-63.
50. Cox G, Miller JD, McWilliams A, FitzGerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty™ for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:965-9.
51. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007;356:1327-37.
52. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;176:1185-91.
53. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:116-24.
54. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, AIR Trial Study Group, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: asthma intervention research (AIR) trial. *BMC Pulm Med.* 2011;11:8.

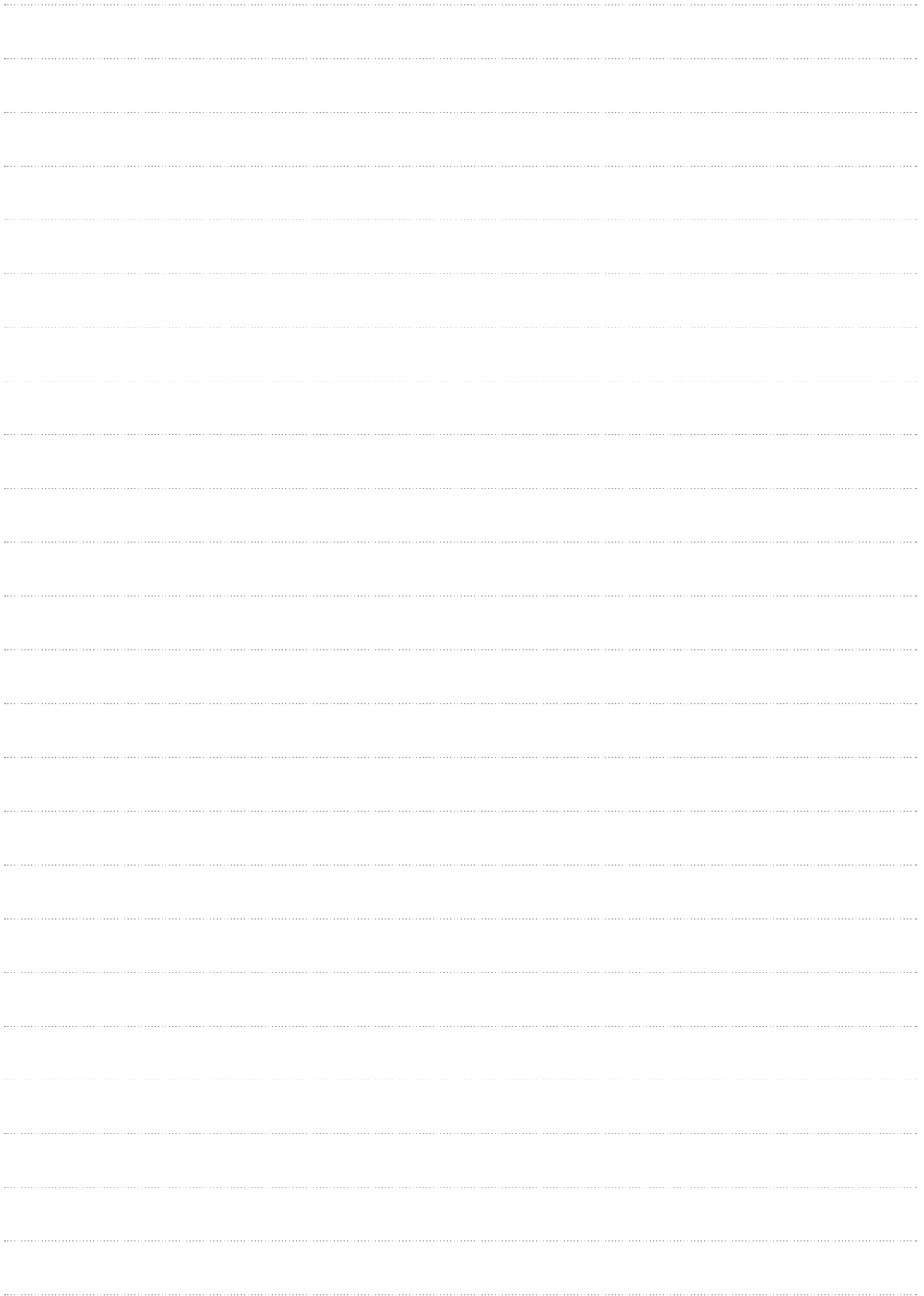






# NOTLAR

Blank lined area for notes, featuring horizontal dotted lines.





A page of lined paper with 28 horizontal lines, each line consisting of a dotted top line and a dotted bottom line.

