



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI
VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

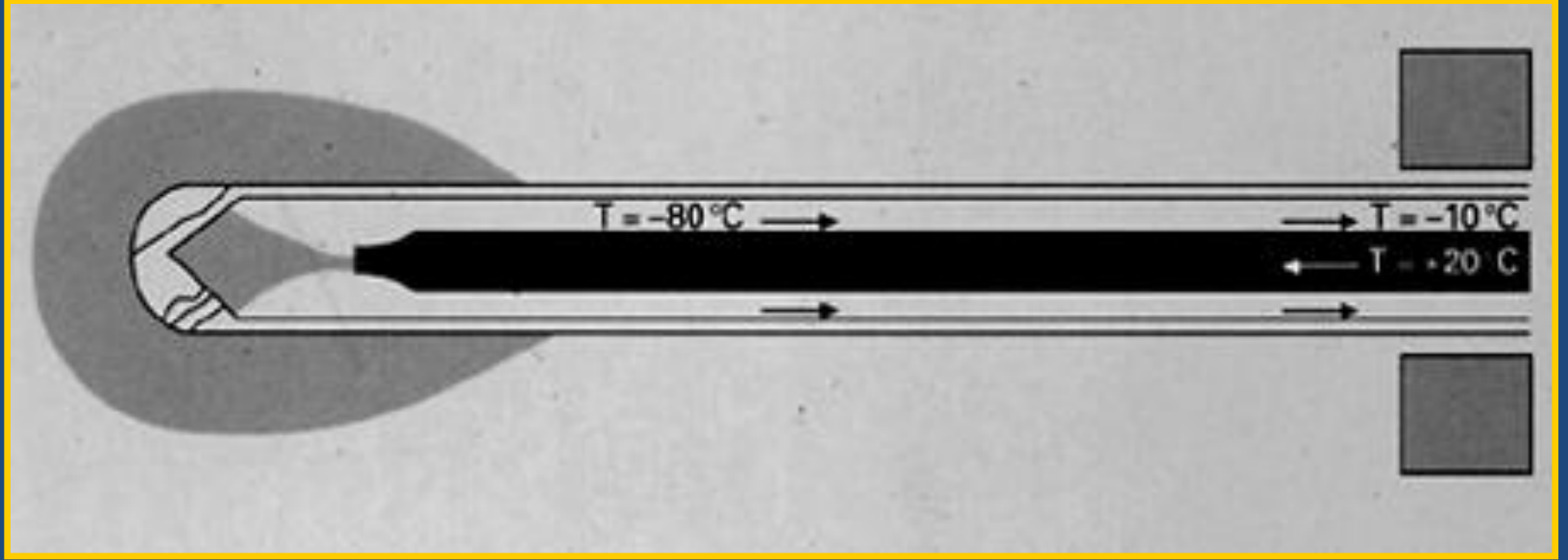
GİRİŞİMSEL BRONKOSKOPİDE SOĞUK UYGULAMA



Dr. Aydın YILMAZ

24/02/2018

Joule-Thompson Joule-Kelvin etkisi



Yüksek
basınç

dondurucu
etki

Atmosfer basıncı

Kullanım Alanları

- Beyin Cerrahisi
- Dermatoloji
- Jinekoloji
- Üroloji
- Gastroenteroloji
- Oftalmoloji

İlk klinik uygulama kapalı devre prob beyin tümöründe 1959
Rowbotham

Dönüm noktası 1961 yılında
parkinson tedavisinde ilk kez
metalik uç kısımlı otomatik çalışan
kryocerrahi cihazının gelişmesi
olmuştur. COOPER, LEE

Kryocerrahi Prensipleri

Kryo-korunma

Soğuk

Kryo-yıkım

Kryocerrahi Donma etkisi ile doku hasarı

- Donma hızı
- Ulaşılan minimum sıcaklık
- Erime hızı
- Donma-Erime siklus sayısı
- Hedef dokunun kryoya olan duyarlılığı (su içeriği)

Kryo-dirençli

Sinir kılıfı
Kartilaj
Fibröz doku
Konnektif doku
Yağ doku

Fistül veya kartilaj
Hasarı gözlemlenmez

Striktür oluşmadan
mukoza iyileşir

Kryo-duyarlı (Sudan Zengin)

Tümör
Deri
Müköz membranlar
Sinir hücreleri
Granülasyon dokusu
Vasküler endotelyum

Kryocerrahi Prensibi

Hücresel Hasarın Mekanizması

Sıcaklık	Hücresel Etki
-5°C	Tek bir hücrenin sitozolik donma derecesi -2.2°C. Fakat dokuda hala soğuk sıvı haldedir.
-5°C- -15°C	Hücre dışı kristal form alır, fakat hücre içi hala sıvı haldedir ve hücre
<-15°C	HIZLI DONMA ve YAVAŞ ERİME MAKSİMUM ÖLDÜRÜCÜ ETKİ
<-15°C	TEKRAR EDEN DONMA-ERİME SIKLUSLARI YIKIMI ARTIRIR
	soğumadan daha yıkıcı
-50– -80°C	Sistemin tamamen kristalleşmesi ve katı hal alması
Yavaş Erime	Gezici Rekristalizasyon: Buzun hücreye doğru aşındırıcı hareketi. Hızlı erimeden daha yıkıcı

Kryocerrahi Prensibi

Hücresel Hasarın Mekanizması

Hücre dışı sıvı kristalleşir → Osmotik basınç artar

Hücre içinden hücre dışı alana sıvı şifti olur

Dehidratasyon

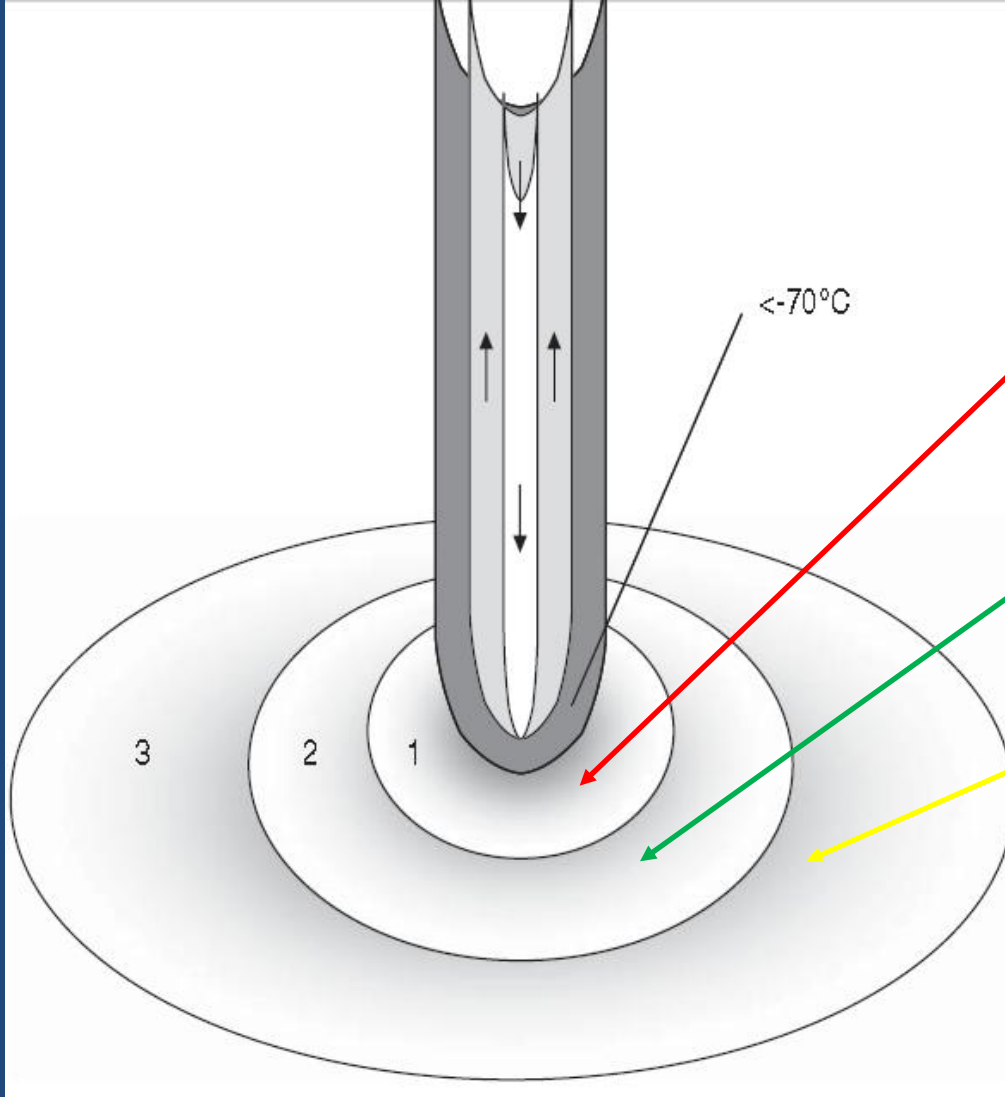
Hücre büzülmesi → Hücre içi buz kristalleri oluşur.

Hücre Membran Hasarı

Erime ile Hücre dışından hücre içine
Sıvı geçişi olması ve hücrenin patlaması

HÜCRE ÖLÜMÜ

Kryocerrahi Prensipleri



Fiziki yıkım alanı

Vasküler yıkım alanı

Kombine tedavi alanı

Kryocerrahi Prensipleri

Vasküler deęişiklikler

- Mikrodolaşım özellikle kryo terapiye duyarlıdır.
- Vazokonstriksiyon, endotelial hasar,
- Artan kan viskozitesi, platelet tıkaçları
- Fiziki yıkım alanının çevresinde iskemi ve infarkt gelişir.

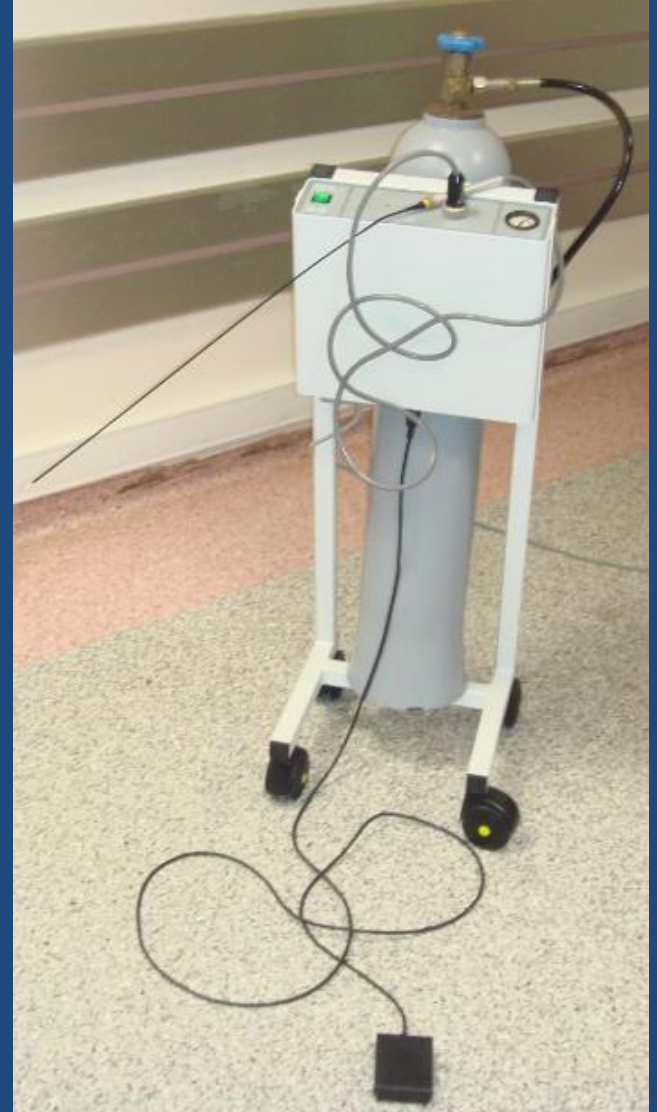
Tam vasküler trombozis

HÜCRE ÖLÜMÜ

KRYOCERRAHİYİ TAKİBEN GELİŞEN HEMOSTATİK ETKİ, HEMOPTİZİ KONTROLÜNDE KRYOCERRAHİNİN BAŐARISINI ORTAYA KOYAN ÖZELLİKTİR

KRYOCERRAHİ EKİPMAN

- Kloro-flora- karbonlar (CFCs)
Ozon tabakasına zarar verir
- Karbon dioksit (CO₂)
CO₂ karı kriyo problemlerini tıkar (-79 °C)
- Sıvı azot (nitrojen) (LN₂)
- **Nitröz oksit (NO₂) En yaygın kullanılan ajan (-89°C)**



Kryoprob



53 cm 3.0 mm

	RIGID	FLEXIBLE
Donma hızı	++++	++
Aktif erime	+++	0
Kryodestruksiyon	+++	+
İşlemin süresi	+	++++
Aspirasyon	kolay	imkansız
Debrisin		
Çıkarılması	kolay	zor
prob	solid	fragile



90 cm 2.4 mm

Pulmonolojide

Kryocerrahinin Kullanım Alanları

Kryocerrahinin standart endikasyonları	Raporlanan diğer kullanım alanları
Endobronşiyal obstrüksiyonların çıkarılması	Erken havayolu kanserlerinin lokal tedavisi
Yabancı cisim	RT ve KT' ye ilave olarak
Kan pıhtısı	Küçük hava yolu tm çıkarılması (Karsinoid)
Mukus tıkaçı	Kryodebridman/kryorekanalizasyon
Granülasyon dokusu	Kryobiyopsi (Endobronşiyal/TBB)
Endobronşiyal malignitelerde palyasyon	İnoperabl AC CA tümör ablasyonu (perkutan)

Benign Obstrüksiyon

- Yabancı Cisim
- Post-transplant granülasyon dokusu
- Endobronşiyal lipom
- Web-like stenoz (ana bileşenin fibrozis olduğu kompleks benign striktürlerde yararı yok)



Kolayca ufalanabilen, gözenekli biyolojik maddeler

Kan pıhtısı, Müköz plak, Yiyecekler (fıstık), Hap **Kryoprob**
ile etkileşimleri iyi

Kemik, Metal (iğne), Diş **Kryoprob ile etkileşimleri kötü**

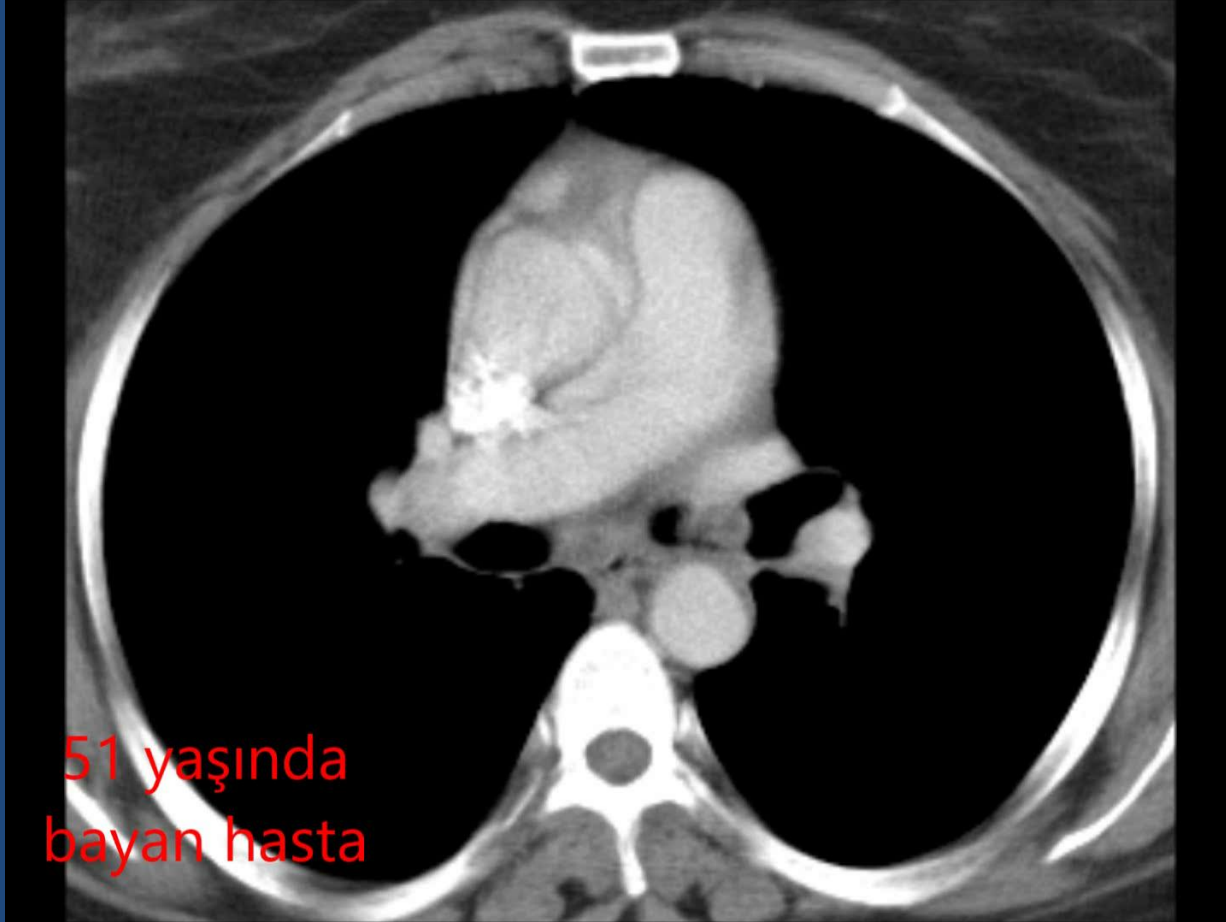
The role of cryotherapy for airway complications after lung and heart–lung transplantation¹

M.O. Maiwand *, K.J. Zehr, C.M. Dyke, M. Peralta, S. Tadjkarimi, A. Khagani,
M.H. Yacoub

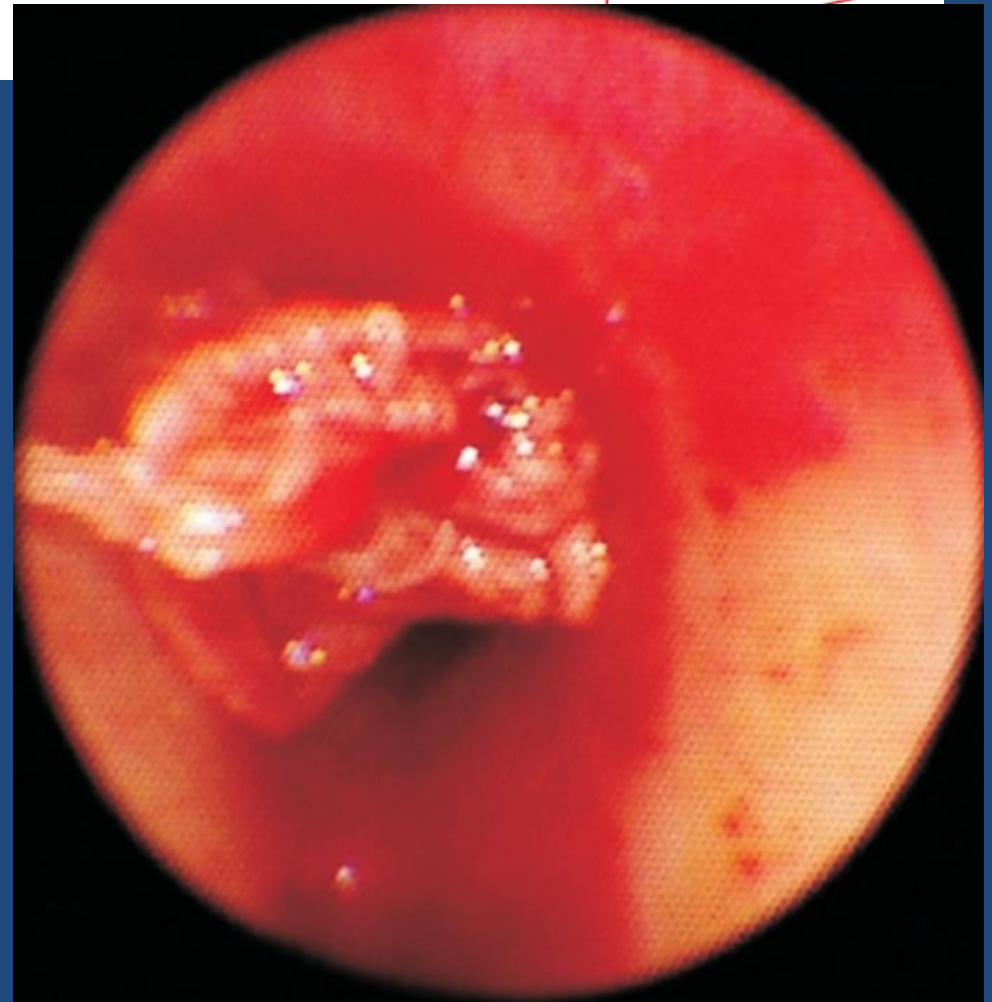
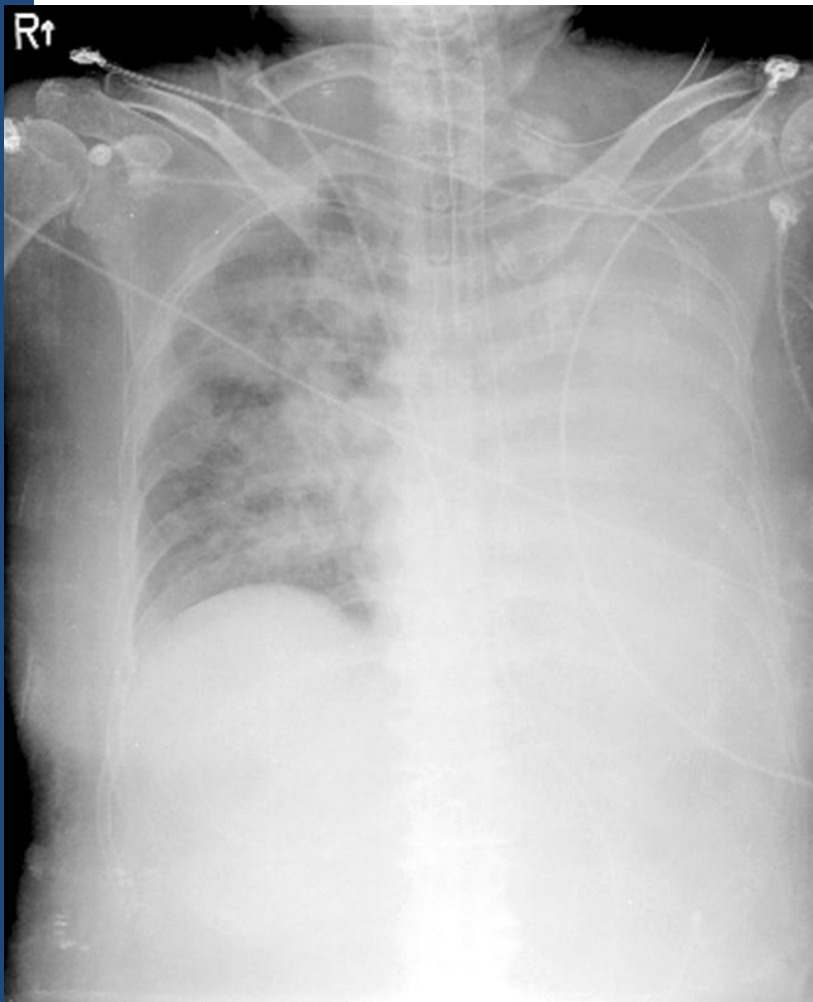
- Kalp-AC Transplantı olan 696 olgu
- 64 hastada Granülasyon dokusu
- 21 olguda lümeni >%50 ve AC fonksiyonlarını etkilediği tespit edilmiş.
- 5'i trakeada, 16'sı ana bronşda
- 17 olguya başlangıç tedavisi olarak Kryoterapi uygulanıyor
- Rijid bronkoskop, Ort. İşlem süresi: 20 dak
- 21 olguda tedavi sonrası FEV1 ve FVC değerlerinde tedavi öncesine göre sırasıyla $34 \pm 36\%$, $25 \pm 27\%$ artış saptanıyor.

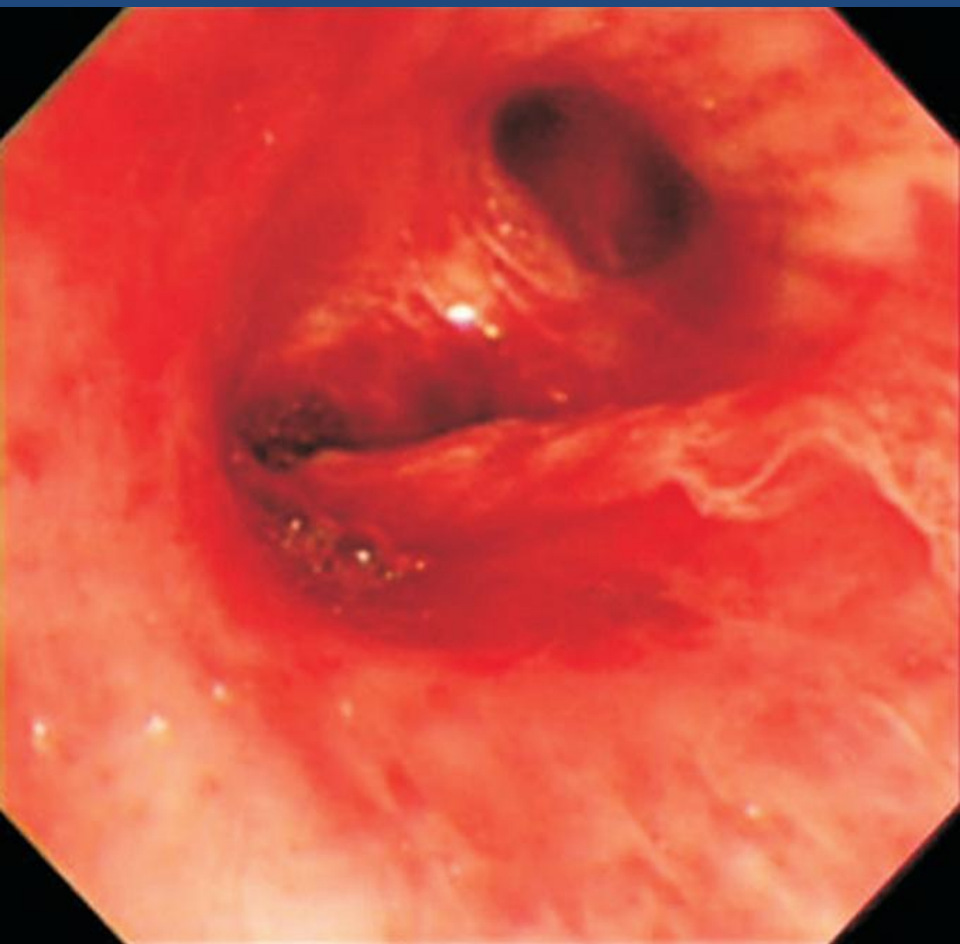
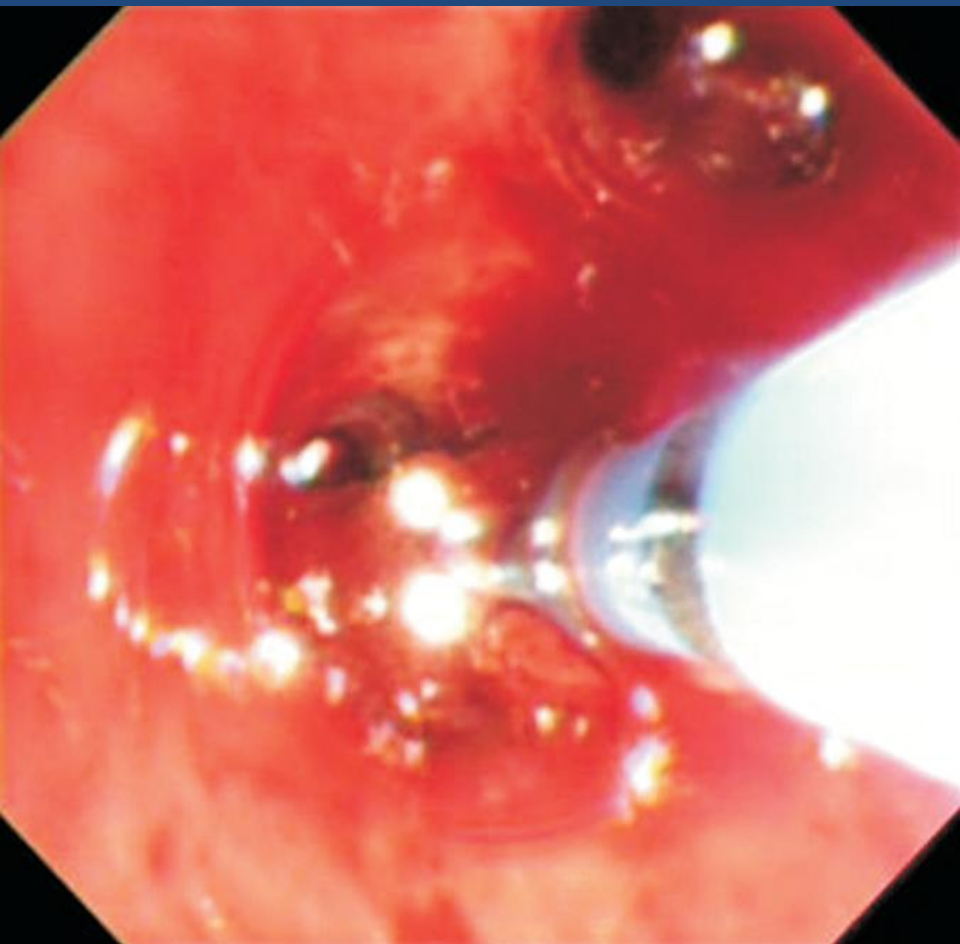


Hamartom



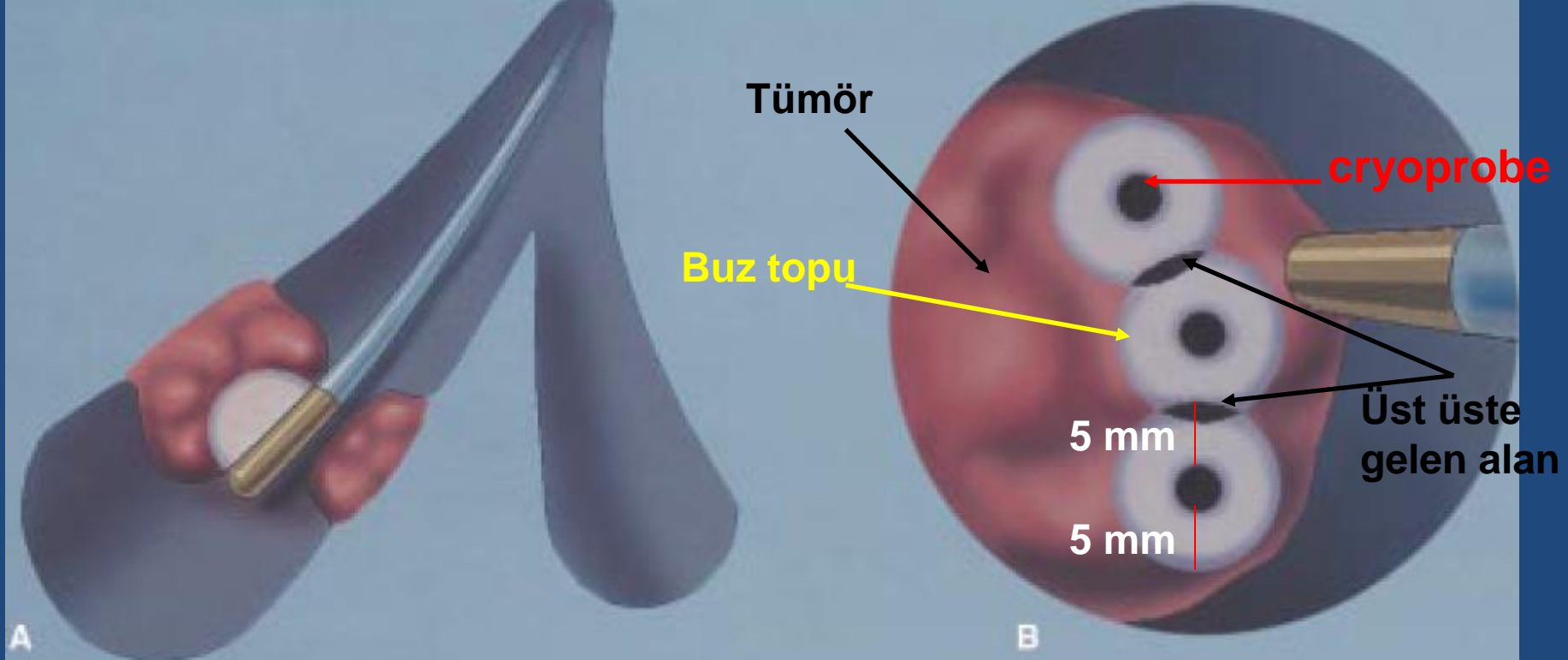
Successful Removal of Endobronchial Blood Clots Using Bronchoscopic Cryotherapy at Bedside in the Intensive Care Unit







Endobronşiyal Malignitelere Palyasyon Kryoterapi (geç etki)



- Her bir yerleşimde üç dondurma ve erime döngüsü
- Dondurma dönemi ~20 saniye
- Tüm tümör yüzeyinde temas sağlanmalı
- Sıklıkla 30 veya daha fazla döngü gerekir

Sheski FD, Mathur PN. *Clin Chest Med.* 1999;20:123-138.

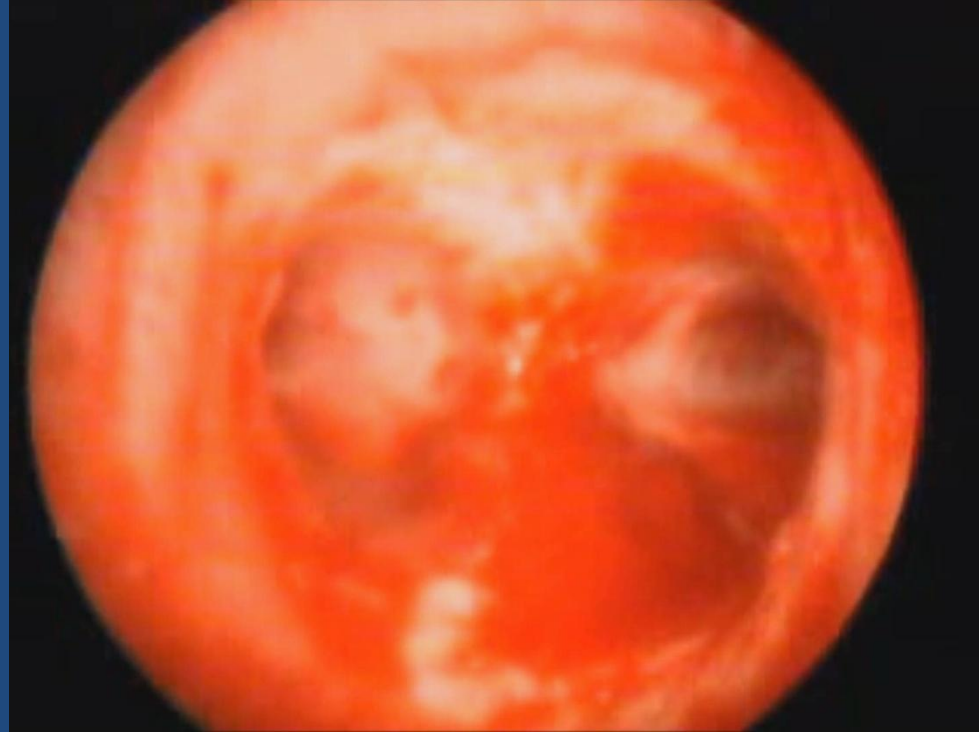


TABLE 3. Cryotherapy for Central Airway Obstruction

References	n	Indication	Outcome	Safety
Vergnon et al ⁴⁹	38	Non resectable Central airway tumor	Combined with XRT, 68% had a > 50% improvement in airway diameter, 65% no residual tumor after XRT	Excellent cryotherapy, but radiation related side effects in 4
Maiwand and Homasson ⁵⁰	622	Non resectable airway tumor (n = 600), post transplant anastomosis stricture (n = 22)	Subjective improvement in 78%, improvement in endobronchial obstruction in 79%, success with patients with post transplant stricture 69%	Excellent
Maiwand ⁴³	153	Advanced obstructive tracheobronchial tumor	Improvement in symptoms (cough, dyspnea, hemoptysis, chest pain), FEV1, FVC, Karnofsky score	Complications in 11 patients (7.2%); bleeding, pneumothorax
Maiwand and Asimakopoulos ¹⁶	521	Advanced obstructive central airway tumor	Improvement in symptoms (cough, hemoptysis, dyspnea), Karnofsky and WHO scores	Excellent
Yu et al ⁵¹	92	Central airway bronchial tumor	Improvement in symptoms (cough, hemoptysis, dyspnea, chest pain), controlled obstructive pneumonia (87.2%)	Excellent
Asimakopoulos et al ¹⁴	172	Advanced, inoperable obstructive central airway tumor	Improvement in symptoms (cough, hemoptysis, dyspnea), Karnofsky scores and FEV1	Excellent
Bertoletti et al ⁵²	18	Typical endoluminal carcinoid without evidence of metastasis	Complete remission of disease all but 1 who had a local recurrence at year 7	Mechanical complication due to rigid bronchoscopy in 2 patients

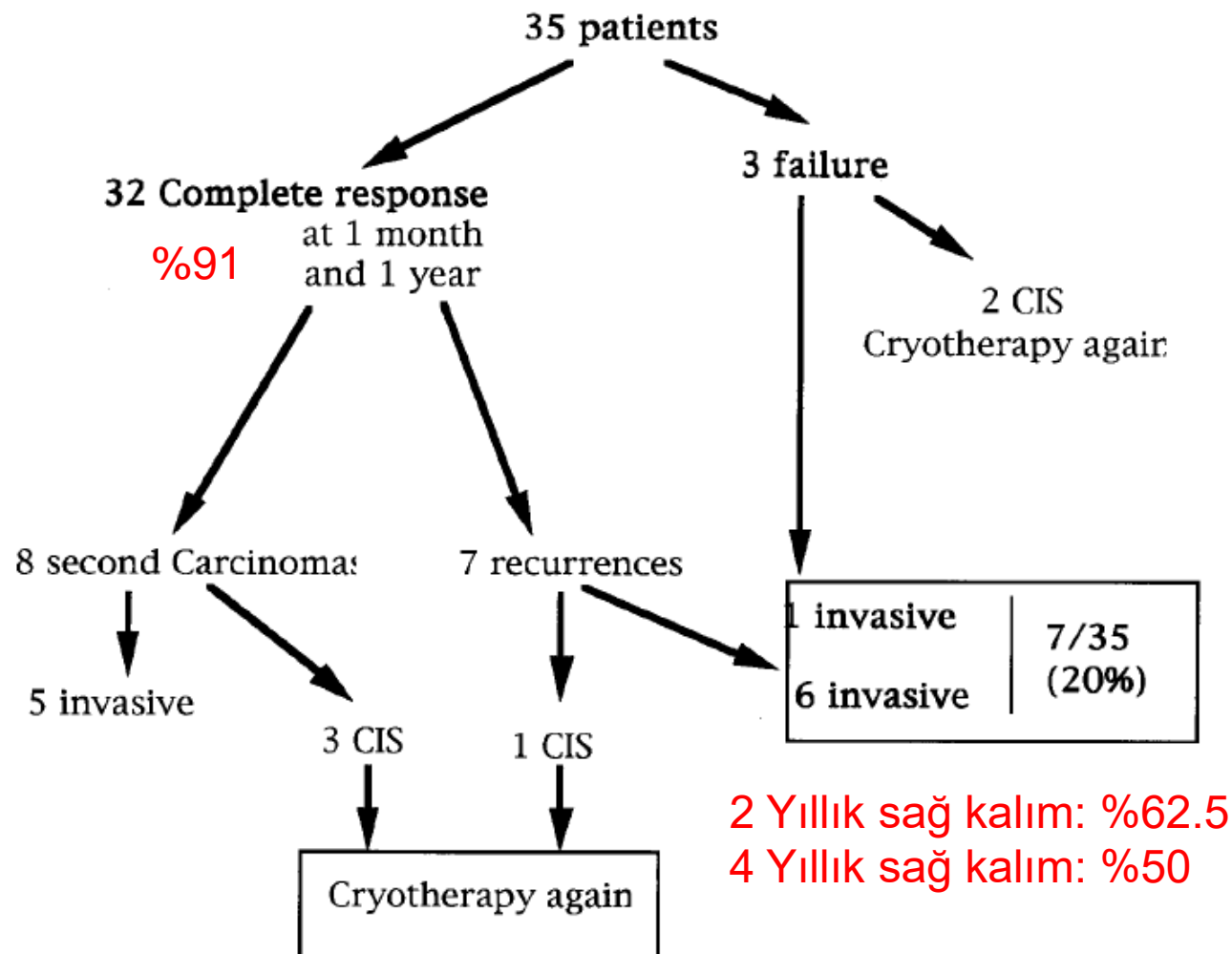
Endobronşiyal Malignitelere Palyasyon Kryoterapi (geç etki)

Çalışmalar	MAIWAND	MARASSO	HOMASSON	MATHUR
Yıl	2004	1993	1986	1996
Ülke	UK	İtalya	Fransa	ABD
Hasta sayısı	521	170	27	22
Malign Hasta (n)	521	170	22	20
Mean Tedavi (n)	2.4	1	1	1
Obstrüksiyonun giderilme (%)				
Radyolojik düzelme	NR	68	37	NR
Hava yolu açıklığı	NR	NR	70	90
Hemoptizi Kontrol (%)	76.4	93	61.9	100
Dispne düzelme (%)	59.2	81	NR	70.6
Öksürük düzelme (%)	69.0	NR	NR	NR

Cryotherapy in Early Superficial Bronchogenic Carcinoma

Nadine Deygas, Marios Froudarakis, Gervais Ozenne and Jean-Michel Vergnon

Chest 2001;120:26-31



Kombine Tedavi

- 1975 yılında Benson tarafından
- 39 lokal ileri baş-boyun kanserli olguda
- Kryoterapi ile kemoterapi (5-FU) sinerjistik etkili
- Hipotezleri: Kryoterapinin uygulandığı tedavi alanında kemoterapötik ajanların konsantrasyonunun arttığıdır.
- Bu hipotez Ikekawa ve ark. Hayvan modelinde gösterilmiştir.
- Homasson ve ark. Öncesinde kryoterapi uygulanan tümör alanında bleomisin konsantrasyonunun %30 daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Benson JW. AmJ Surg 1975; 130: 596-600.

Ikekawa S et al. Cryobiology 1985; 22: 477-483.

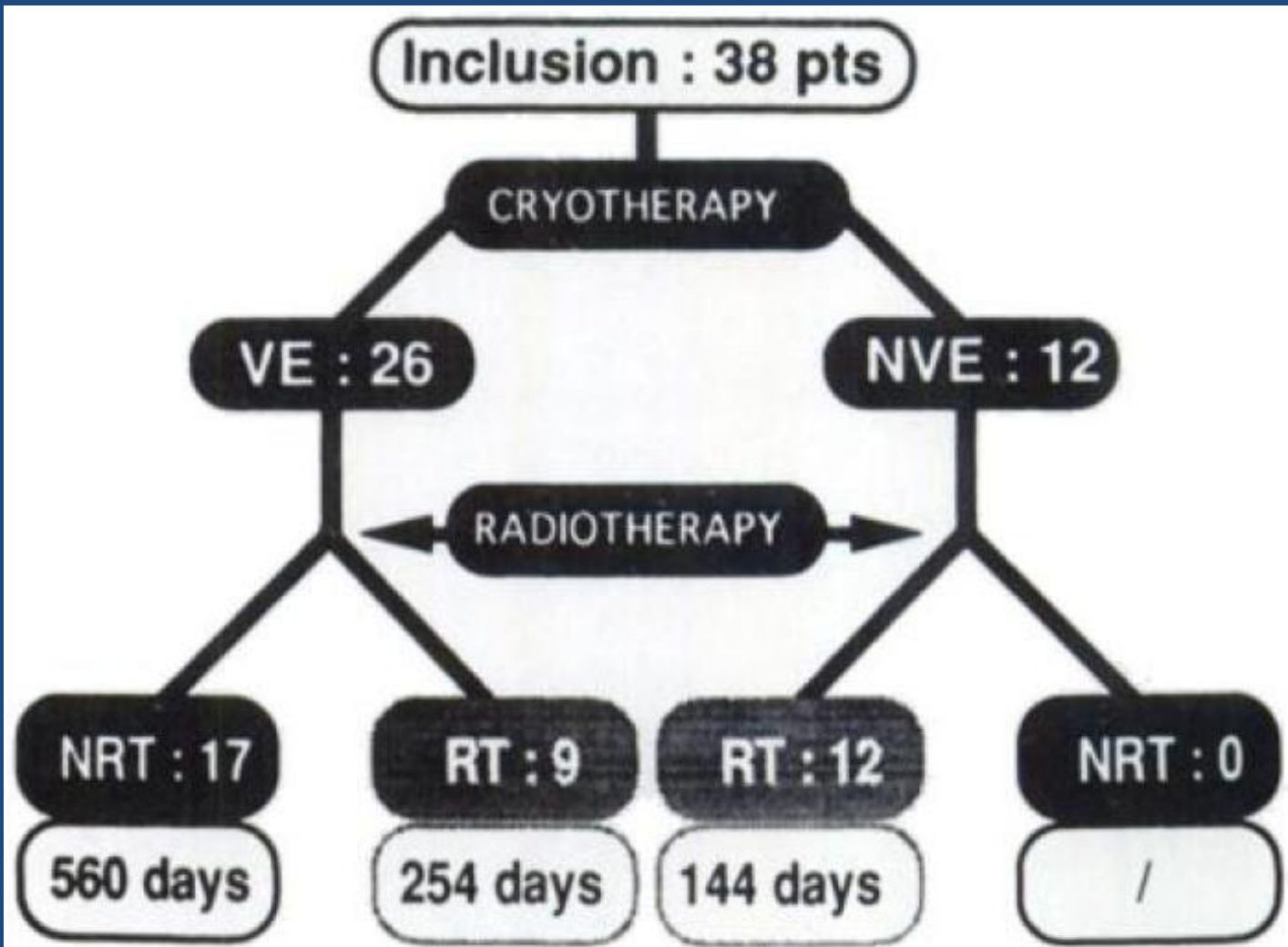
Homasson JP et al. Cryobiology 1992; 29: 543-548.

Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. Preliminary results.

J M Vergnon, T Schmitt, E Alamartine, J C Barthelemy, P Fournel and A Emonot

Chest 1992;102;1436-1440

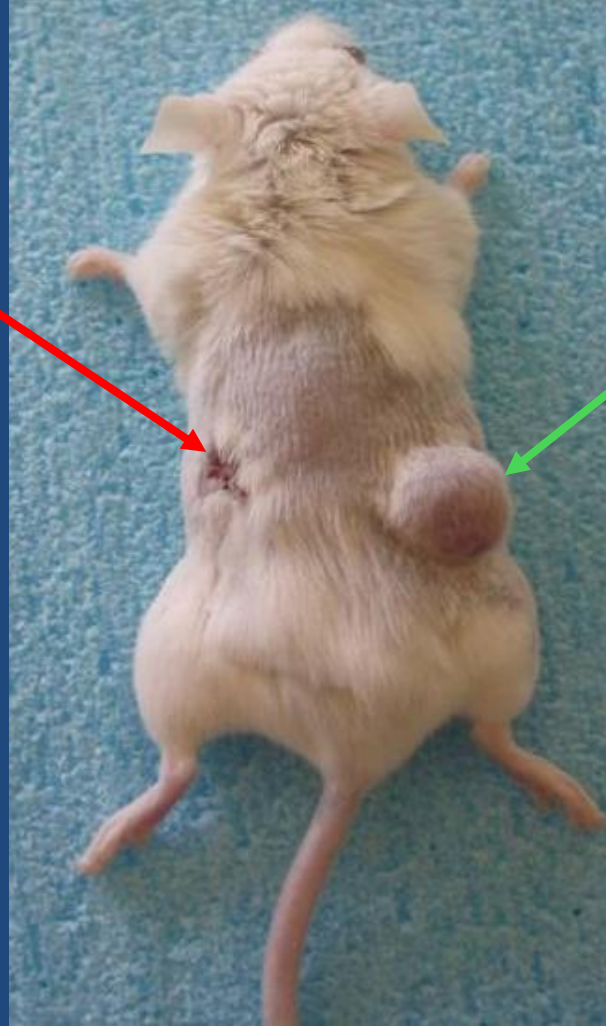
- 38 olgu unrezektabl KHDAK
- Önce GAA rijid bronkoskop ile kryoterapi
- Son kryoterapiden 10 gün sonra FOB ile volüm değerlendirmesi
- Son kryoterapiden 15-21 Gün sonra küratif RT
- RT den 1 ay sonra FOB ile biyopsi alınarak rezidü tümör değerlendirmesi yapılıyor.



- Kryoterapiye yanıt alınan 26 Olgunun 17'sinde (%65) lokal kontrol
- Yalnız RT ile lokal kontrol %35

Başlangıç boyutları benzer olan iki tümörün tedaviden 2 hafta sonraki görünüşleri

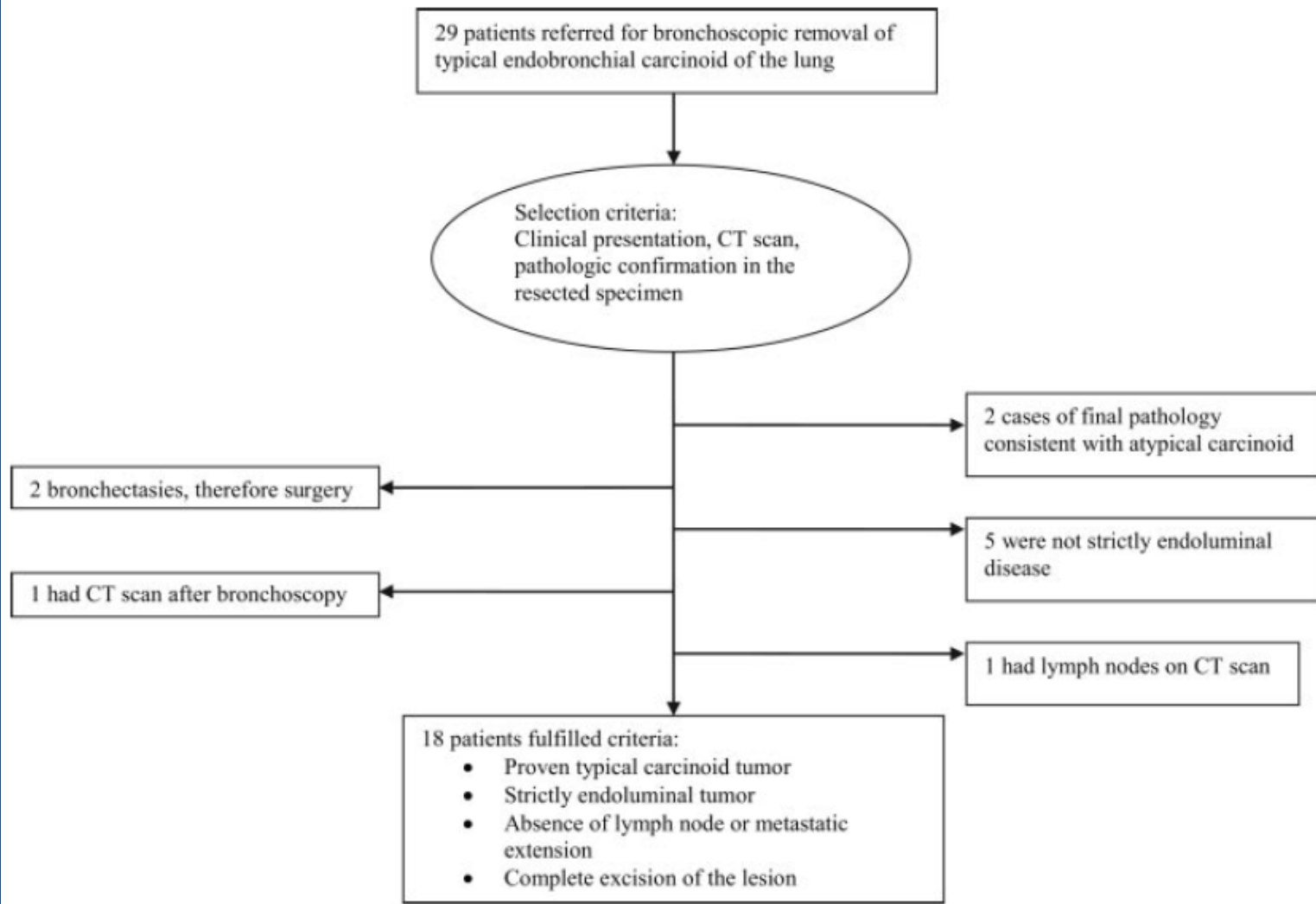
**Kryoterapi
Vinorelbin**



Vinorelbin

Forest V, Peoc'h M, Campos L, Guyotat D, Vergnon JM. Effects of cryotherapy or chemotherapy on apoptosis in non-small-cell lung cancer xenografted into SCID mice. Cryobiology 2005; 50: 29–37.

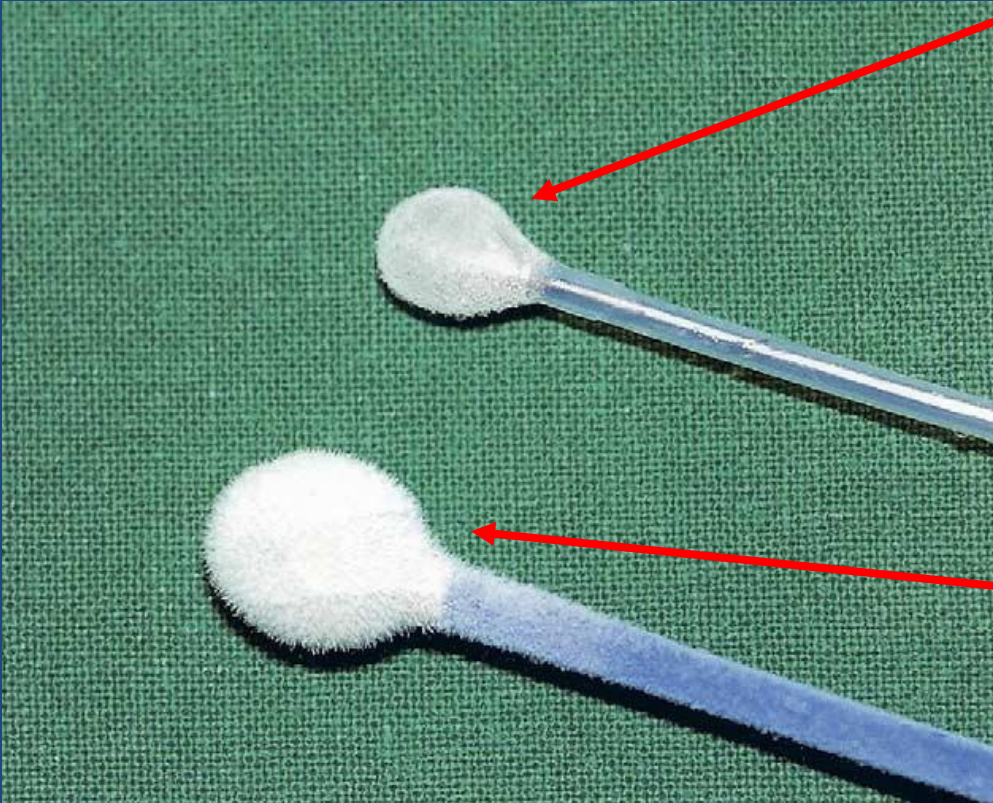
Bronchoscopic Cryotherapy Treatment of Isolated Endoluminal Typical Carcinoid Tumor*



Metodu ve Sonuçları

- Fransa'da rijid bronkoskopi ile mekanik debridman (Nd-YAG)
- Kanada grubu fiberoptik (elektrokoter)
- Tümör çıkartıldıktan sonra tümörün tabanına kryoterapi 5 mm aralıklarla 3 siklus donma/erime tüm tm alanına ve tümör sınırının 5 mm çevresindeki normal mukozaya
- Median takip süresi 55 ay (10-120 ay)
- 18 olgudan sadece 1'de başlangıç tedaviden 7 yıl sonra nüks saptanmış.
- Bronşial stenoz başta olmak üzere kryoterapi ile ilişkili uzun dönemli komplikasyon görülmemiş.

Kryorekanalizasyon/ Kryodebridman



Donma gücü daha düşük
Probun uç kısmındaki gaz
kanalının traksiyon
stabilitesi düşük, gaz
kanalı probun uç
kisiminden ayrılabilir.

Donma gücü daha yüksek
Yüksek Traksiyon stabilitesi

Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak A
J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 May;127(5):1427-31.

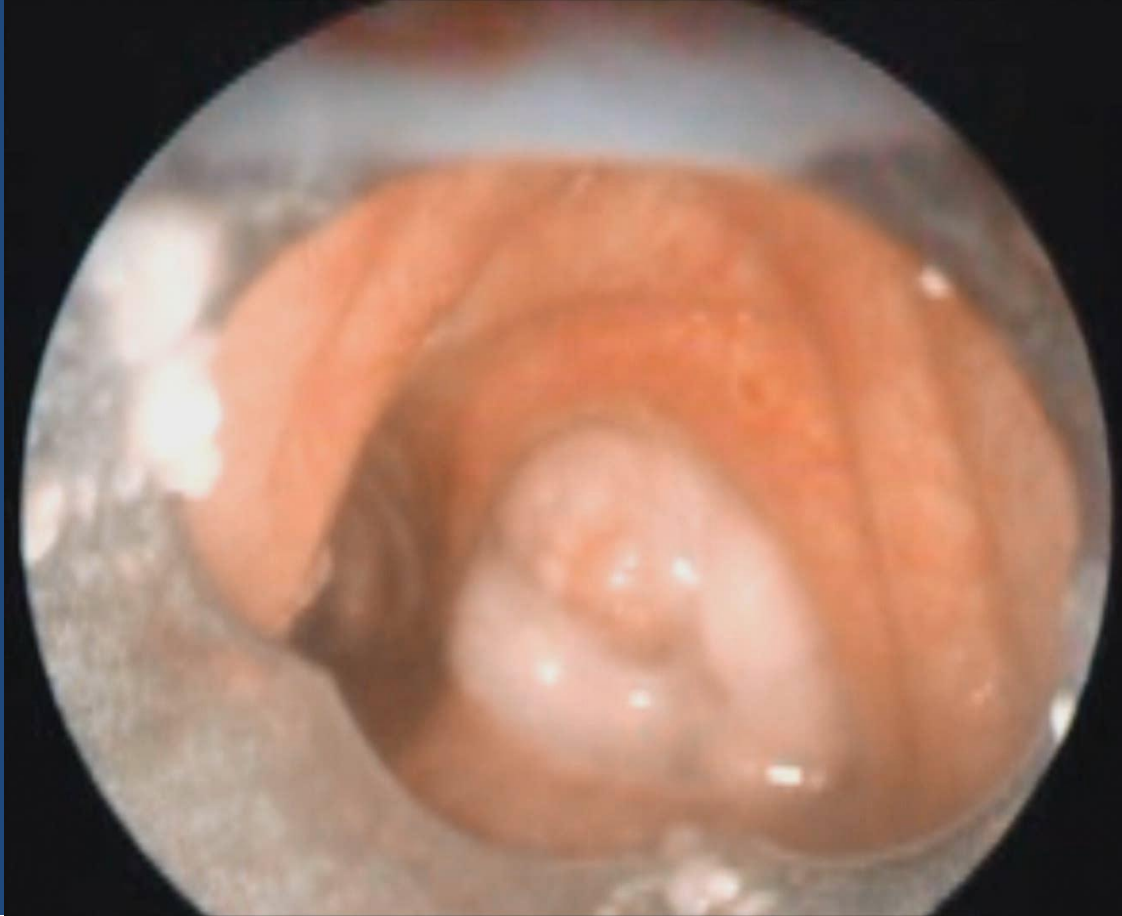


TABLE 4. Cryorecanalization

References	n	Indication	Outcome	Safety
Hetzel et al ⁴⁷	60	High grade obstructive endobronchial tumor	83% (n = 50) with complete or partial (6 mm) recanalization	6 patients with bleeding, treated with APC
Li et al ⁵³	64	Advanced central airway obstruction due to exophytic tumor	Improvement in dyspnea and Karnofsky score. Complete 18.8%, partial 70.3%, no success 12%	Insignificant bleeding
Yilmaz et al ⁵⁴	40	Advanced central airway obstruction due to exophytic tumor	72.5% successful recanalization	Insignificant bleeding, APC used if needed

Cryorecanalization: A new approach for the immediate management of acute airway obstruction

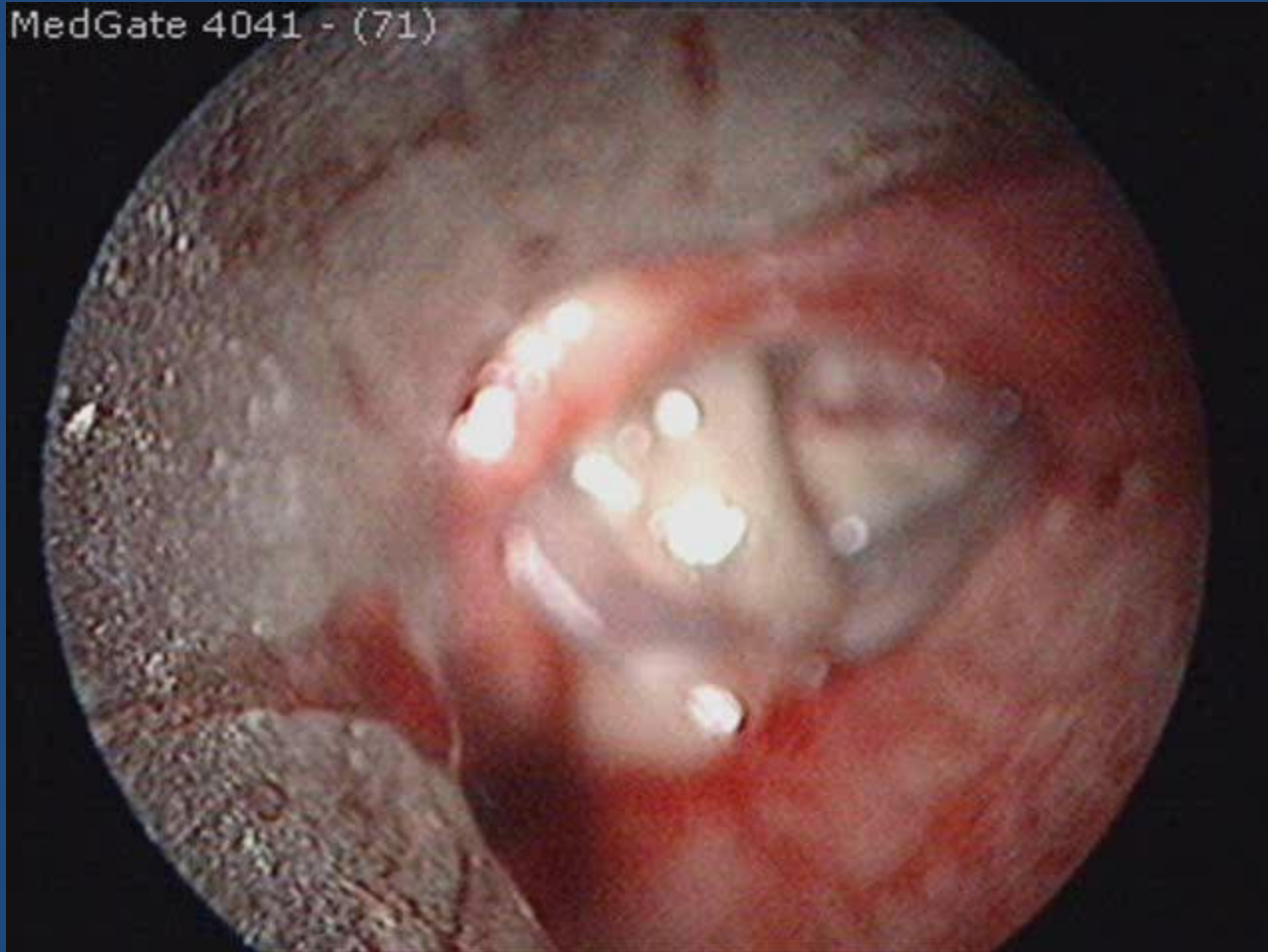
- 60 ekzofitik lezyonu olan ileri derecede santral havayolu obstrüksiyonu olan, dispne veya obstüktif pn varlığı
- Lokal anestetik inhalasyonu
- 8.5 mm bronkoflex tüp ile entübasyon
- Propofol ile sedasyon ve spontan solunum
- Oksijen desteği ve monitörizasyon

- 37 (%61) olguda tam açıklık
- 13 (%22) olguda FOB ile kolaylıkla geçilebilen rezidü stenoz
- 10 (%17) olguda ise işlem başarısız bulunmuştur.

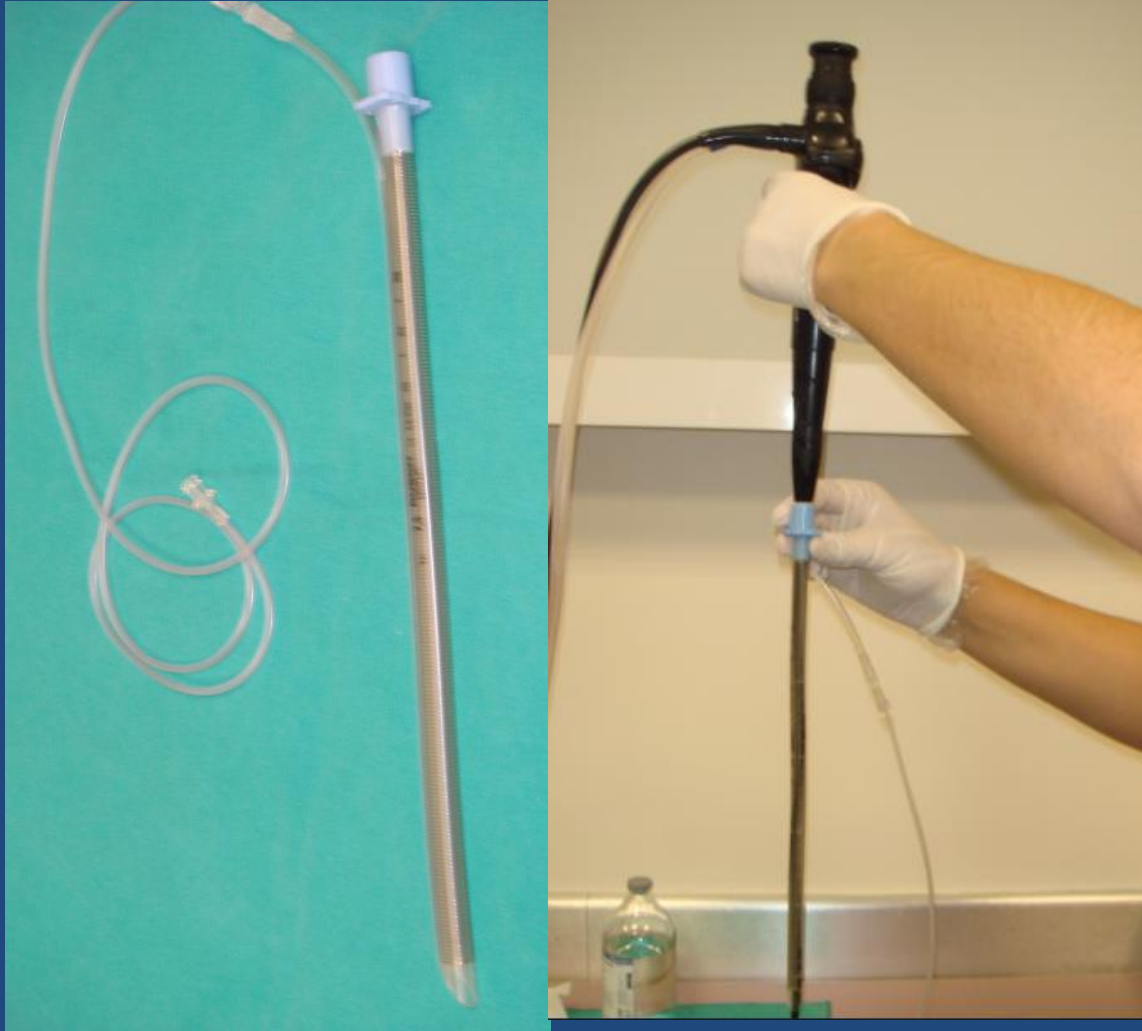
Kryorekanalizasyon semptomatik endobronşial tümör stenozunda akut tedavi etkisi ve yüksek başarı oranları ile güvenilir bir yöntemdir

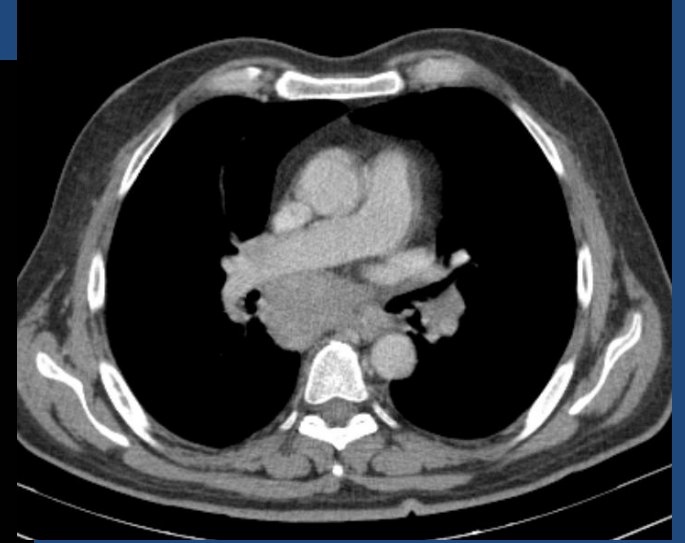
Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, Marx N, Babiak J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 May;127(5):1427-31.

Stent içi temizlik video



Kryobiyopsi





Sol alt lob apikal segmentten kaynaklanan hareketli polipoid EBL

BULGULAR - Tanı – Kriyobiyopsi

5 yıllık deneyimimiz

	Durum-İşlem	n	Tanı var	%	Eş zamanlı EBUS	EBUS Tanıya Katkı	Biyopsi + EBUS	%
Tanısı olmayan	Toplam	311	289	92,9	52	13	302	97,1
	Kriyo Bx ile tanı	121	109	90,1	30	6	115	95,0
	Debulking ile tanı	181	180	99,4	13	0	180	99,4
	Dilatasyon + EBUS	9	0	0,0	9	7	7	77,8

Endobronşiyal tümörlerde Kriyo Bx - Forseps Bx

Çalışmalar	Yıl	Hasta Sayısı n	Kriyo Bx Sayısı n	Donma Süresi Saniye	Kriyo Bx Tanı Değeri %	Forseps Bx Tanı Değeri %	p
Aktaş Z	2010	41	1	20	92,7	78,0	p<0,05
Schumann C	2010	55	2	3	89,1	65,5	p<0,05
Mobarak İS	2011	35	2	3	94,3	74,3	p<0,05
Hetzel J	2012	296	3,24 ± 1,14	3	95,0	85,1	p<0,05
Jabari H	2012	60	2	3 ve 5	90,0	66,7	p<0,05
Chou CL	2013	75	1	20-60	100,0	69,3	p<0,0001
Mohamed AS	2016	20	1	3-5	95,0	80,0	p<0,05
El-Dahdouh S	2016	25	1	3-5	100,0	80,0	p<0,05
Toplam		607			94,5	74,9	p<0,05

L1012299
E 54

ALI OZDEMIR

19/03/2019
11:30:54
Gen Test



Endobronchial cryobiopsy or forceps biopsy for lung cancer diagnosis

- 41 santral ekzofitik endobronşiyal lezyon
- Eş zamanlı 3 FB, 1 KB alındı.
- KB ile 38/41 (%92.7), FB ile 32/41 (%78)
- KB ile ortalama 4 kat daha büyük örnek alınmış.
- FB ile KHDAK tanısı konan 14 olgunun;
 - KB ile 9'u Squamöz, 1'i adenokanser tanısı almış
- KB uygulaması sırasında 2 olguya kanama nedeniyle APC uygulanmıştır.

Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions

- 196'sı AC CA olan toplam 296 olgu
- İlk 55 olgudan Forseps ve Kryobiyopsi alınmış.
- Sonraki vakalardan kryobiyopsi ile örneklem.
- İlk 55 olgu analizi;

KB ile 49/55 %89.1,

FB ile 36/55 %65.5

Total alan 10.4mm²

Total alan 5.2 mm²

Artefaktsız alan 9.6mm²

Artefaktsız alan 3.6mm²

- **Kryobiyopsi ile tanı başarısı 265/296 (%89.5)**

Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial

J. Hetzel, R. Eberhardt, F.J.F. Herth, C. Petermann, G. Reichle, L. Freitag, I. Dobbertin, K.J. Franke, F. Stanzel, T. Beyer, P. Möller, P. Fritz, G. Ott, P.A. Schnabel, H. Kastendieck, W. Lang, A.T. Morresi-Hauf, M.N. Szyrach, R. Mucbe, P.L. Shah, A. Babiak and M. Hetzel

TABLE 5 Biopsy-related bleeding for each biopsy group

Type of bleeding	Forceps	Cryoprobe	p-value
None	91 (30.6)	59 (19.9)	0.009
Mild [#]	153 (51.5)	183 (61.8)	
Severe [†]	53 (17.8)	54 (18.2)	

Data are presented as n (%), unless otherwise stated. [#]: no intervention; [†]: at least one intervention for bleeding control applied.

Sonuç

- **Olađanüstü iyi korunmuş doku örnekleri**

Daha büyük boyutlu

Daha az mekanik hasar

Daha çok canlı tümör dokusu

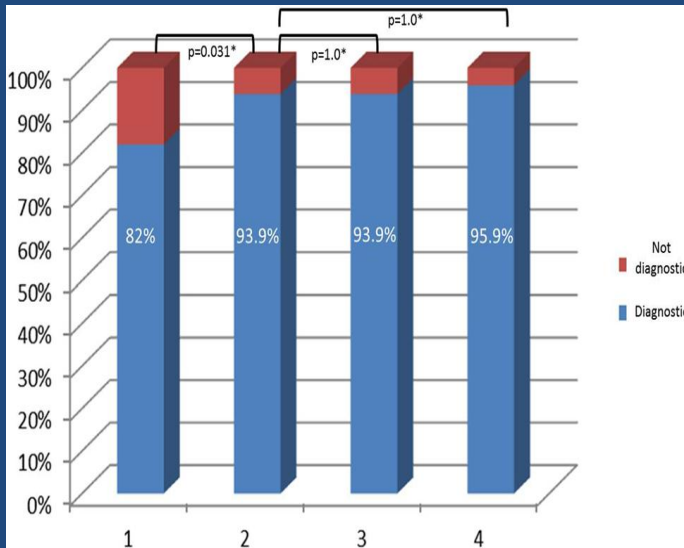
Daha iyi kalitede immünhistokimyasal çalışma

How many samples would be optimal for endobronchial cryobiopsy?

Fatih Segmen¹ · Zafer Aktaş² · Ayperi Öztürk² · Derya Kızılöz³ ·
Aydn Yılmaz² · İbrahim Onur Alıcı⁴ · Funda Demirağ⁵ · Polat Pehlivanoglu⁶



Prof. Dr. Meliha Terzioğlu Bilim Ödülü



1 biyopsinin (%82,0) forseps biyopsilere (%74) üstünlüğü yok

2 biyopsinin (%93,9) tanıya anlamlı katkısı var (p=0,031)

3. (%93,9) ve

4. (%95,9) biyopsilerin tanıya ilave katkısı yok (p=1,000)

Üstelik 3. ve 4. biyopsiler müdahale gerektiren kanamaları artırıyor (Odds Ratio 2,758)

	First biopsy		Second biopsy		Third biopsy		Fourth biopsy	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Grade 0	46	92.0	46	93.9	41	83.7	40	81.6
Grade 1	3	6.0	3	6.1	8	16.3	9	18.4
Grade 2	1	2.0	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	50		49		49		49	

Grade 1, 2 and 3 define the bleeding which requires at least one intervention to stop

Kryocerrahi Avantajları

- Ucuz (problar yeniden kullanılabilir)
- Bakım gerektirmez
- İşlem esnasında güvenli oksijen desteği
- Öğrenilmesi kolay (Dokuya temas)
- Tanısal amaçlı örneklem
- Perforasyon riski yok

Kryocerrahi Dezavantajları

- Etkinin derinliği 3-5 mm ile sınırlı
- Yüksek derecede vaskülarize dokunun koagülasyonunda Lazer ve elektrokoter kadar hızlı değil
- Vaporizasyon etkisi yok
- Fibrotik stenozda etkisiz

~~GEÇERLİ~~

TABLE 5. Percutaneous Cryotherapy

References	n	Indication	Outcome	Safety
Kawamura et al ¹⁹	20	Metastatic lung tumor, < 3 cm, life expectancy > 1 y, no extra pulmonary metastasis	Local recurrence in 7 patients (35%), 1 y survival 89.4%	Off the 22 sessions pneumothorax in 11, hemoptysis in 8, phrenic nerve palsy in 1
Niu et al ¹⁸	840	Patients with inoperable non-small cell lung cancer (stages IIA to IV)	Complete remission in 86 patients (14.4%), partial remission in 588 (70%), tumor recurrence 47.2% in 34 mo follow-up	Pneumothorax (25.9%); pleural effusion (16.2%), hemoptysis (22.5%)

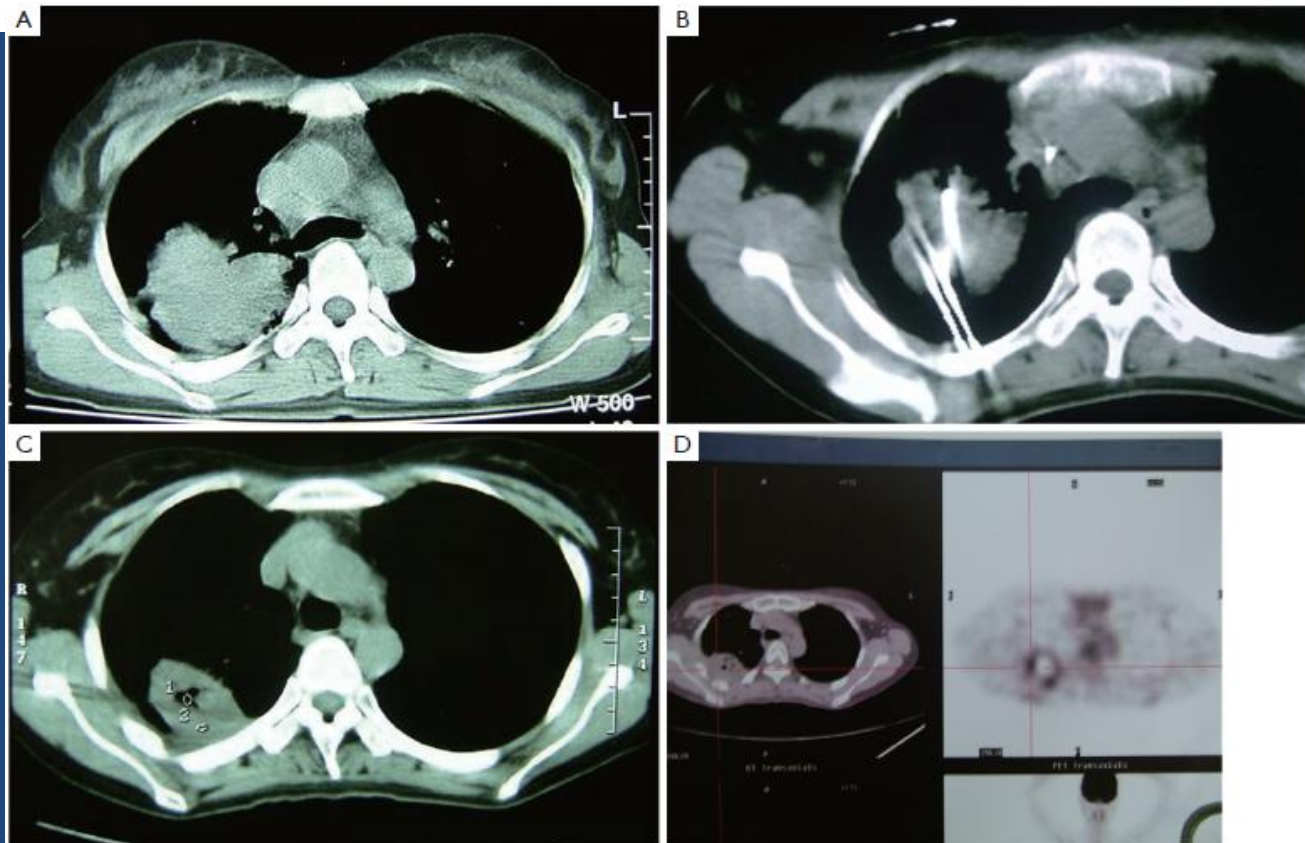


Figure 2. The CT scan of one patient with lung cancer. A. Cancer prior to cryoablation; B. Percutaneous cryoablation under CT guidance; C. CT scan 8 months after cryoablation; D. PET/CT image showed the lesion no activity 12 months after cryoablation.

British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults

November 2011 Volume 66 Supplement 3

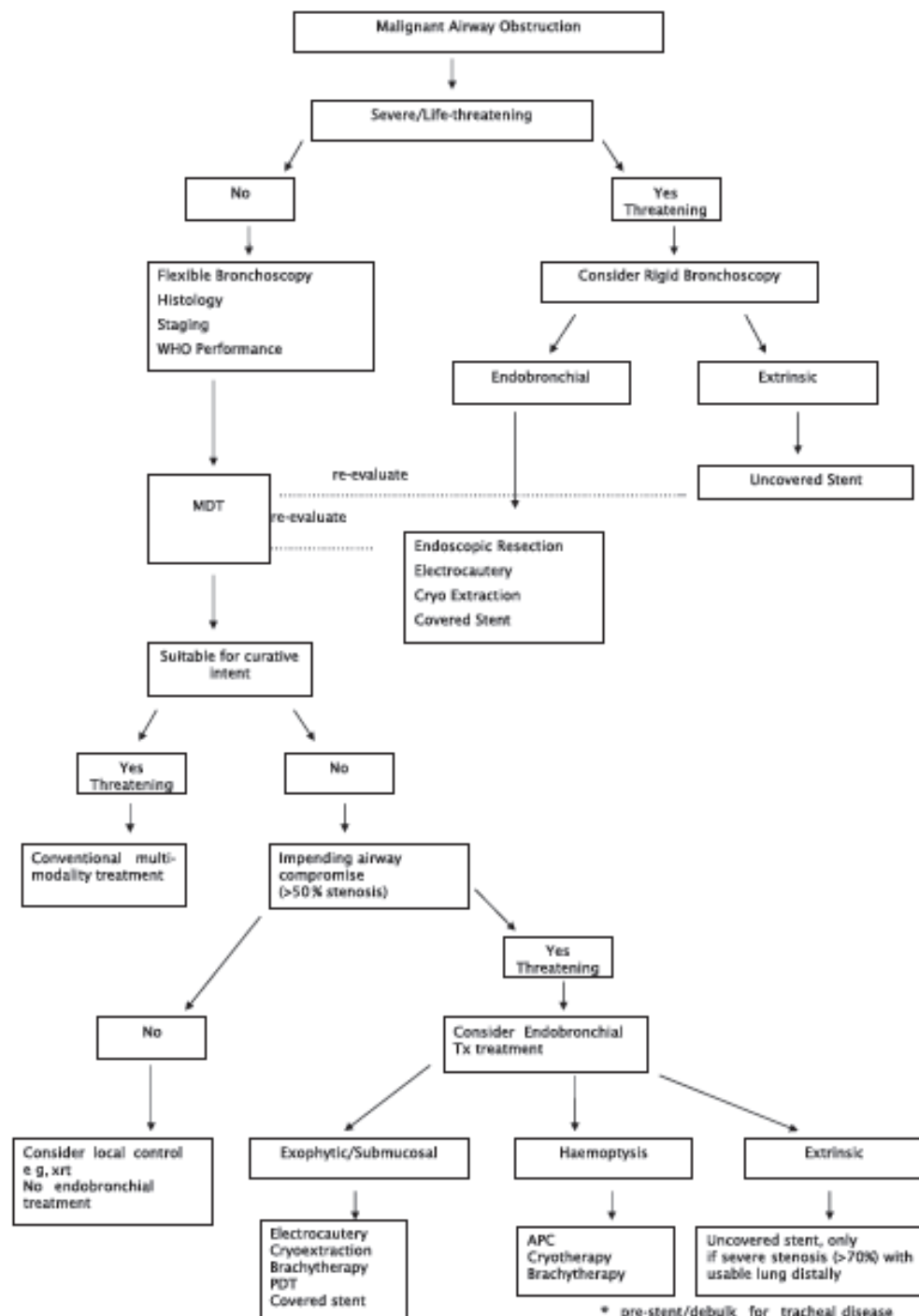
Evidence statements

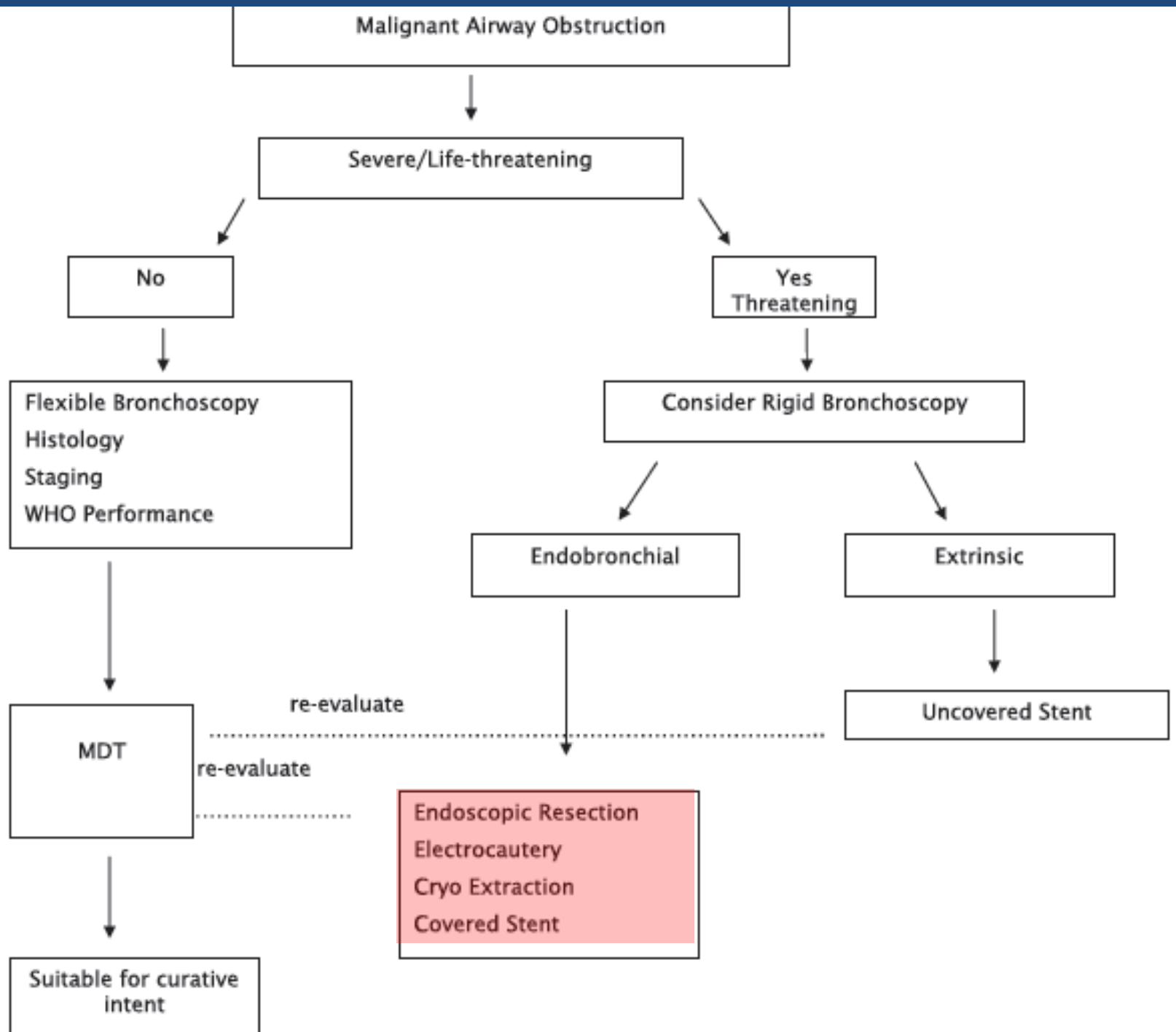
- ▶ Cryotherapy has an acceptable safety profile in the treatment of malignant endobronchial obstruction. (Evidence level 3)
- ▶ Cryotherapy is effective in the treatment of malignant endobronchial obstruction without critical airway narrowing. (Evidence level 3)
- ▶ Cryorecanalisation/cryoextraction is effective in the treatment of malignant endobronchial obstruction both with and without critical airway narrowing. (Evidence level 3)

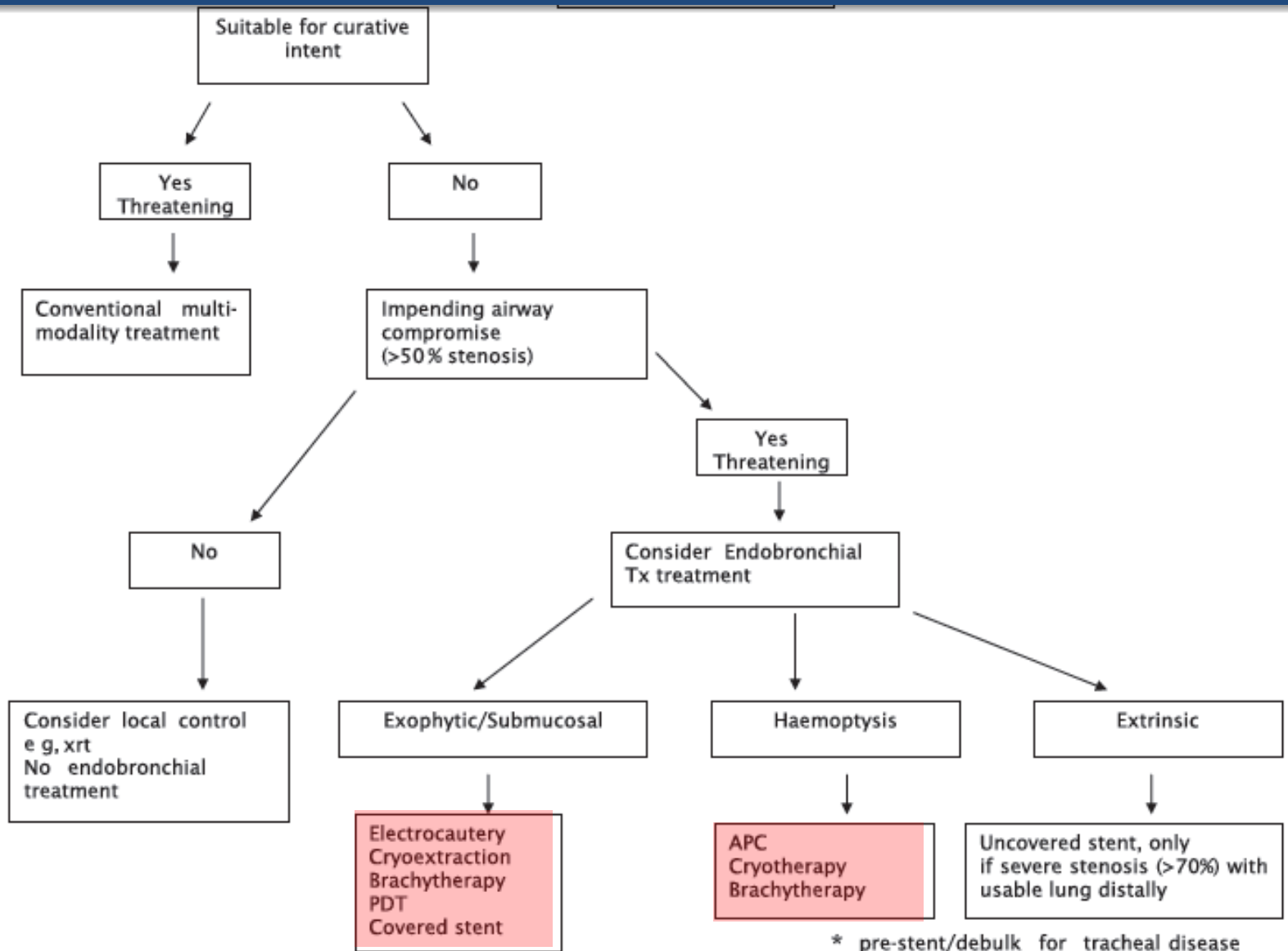
Recommendations

- ▶ Cryotherapy may be considered for tumour debulking in patients without critical airway narrowing. (Grade D)
- ▶ Cryobiopsy may be considered for diagnostic endobronchial tissue sampling to provide large-volume specimens without crush artefact. (Grade B)
- ▶ Cryorecanalisation/cryoextraction may be considered for tumour debulking. (Grade D)

	Time to onset of action	Contra-indications	Advantages	Disadvantages	Effectiveness to palliate symptoms (% patients)	Effectiveness to open airway (% patients)	Complications
PDT	Within 48 h, ³ often much quicker	Tracheal disease requires pre stent or debulk Porphyria Allergy to haematoporphyrin	Effective palliative measure for endobronchial airway obstruction.	Delayed onset of action. Debulking often required after palliative treatment Skin photosensitivity for 6-8 weeks	100% ¹²⁶	80% ³	Skin Burn if not protected Initial airway oedema/obstruction Late stricture Occasional major bleeding
Brachytherapy	Gradual over days or weeks, occasionally months	Prior high dose radiation or thermal laser Tracheal disease may require pre stent or debulk	Long term palliation of symptomatic endobronchial malignancy	Requires specialised equipment and radiotherapist collaboration	69-90% ^{91 126 127}	78-85% ^{91 126 127}	Radiation bronchitis Late stenosis Late massive haemoptysis
Original Cryotherapy	1-2 weeks		Can be used to remove foreign objects or mucus plugs	Multiple bronchoscopies required	70-93% ^{60 126 129 129}	77-79% ^{60 126 129 129}	Bleeding Initial hyperaemia of tumour, with temporary increase in airway obstruction
Cryo extraction	Immediate effect		Effective palliation of central airway obstruction.	Requires specialist equipment	>90%	83-91%	Bleeding following tumour extraction
Thermal Laser	Immediate	If exclusive extrinsic airway compression	Rapid therapeutic effect. Extensive experience worldwide	Not well established as a flexible bronchoscopy technique; poorly tolerated with conscious sedation. Difficult to treat upper lobe lesions	63-94% ^{45 96 130}	>90% in trachea ³ 60-70% for more distal lesions ^{3 45 96 130}	Smoke Haemorrhage Hypoxia Airway perforation Airway fire risk with >40% FiO ₂
Diathermy/ Electrocautery	Immediate effect	Caution with pacemaker	Inexpensive Good safety profile	Time consuming probe in contact with tissue, needs frequent cleaning	70-97% ^{35 96 131}	88% ^{35 56 131}	Airway fire Contact burns Airway perforation
APC	Immediate effect	Caution with pacemaker	Effective in haemoptysis and for larger areas of superficial cancer	Ineffective for major debulking	100% in haemoptysis ⁴²	91% ^{42 126}	Bleeding Fire Late stenosis







* pre-stent/debulk for tracheal disease

Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure

Jürgen Hetzel^a Fabien Maldonado^b Claudia Ravaglia^c Athol U. Wells^d Thomas V. Colby^e
Sara Tomassetti^c Jay H. Ryu^f Oren Fruchter^g Sara Piciucchi^h Alessandra Dubiniⁱ
Alberto Cavazza^j Marco Chilosi^k Nicola Sverzellati^l Dominique Valeyre^m Dimitri Leducⁿ
Simon L.F. Walsh^o Stefano Gasparini^p Martin Hetzel^q Lars Hagmeyer^r Maik Haentschel^a
Ralf Eberhardt^s Kaid Darwiche^t Lonny B. Yarmus^u Alfonso Torrego^v Ganesh Krishna^w
Pallav L. Shah^x Jouke T. Annema^y Felix J.F. Herth^s Venerino Poletti^{c,z}

During the third international conference on “Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease” which took place on October 27–28, 2016, in Ravenna

- TBCB, SLB'ye umut verici bir alternatiftir
- Tanı (% 50-100) ve komplikasyon oranı değişkenlik göstermektedir (pnömotoraks oranı% 0'dan yaklaşık olarak % 30)
- TBCB nin standartlarının (eğitimli ekip, işlemin nasıl ve nerde yapılacağı, komplikasyonların yönetimi) belirlenmesi işlemi kolaylaştıracaktır.
- Bu klavuzlar ve deneyimler işlemin yapılabilirliğini artıracaktır.

- TBCB nin morbiditesinin SLB ye göre az olması nedeniyle endikasyonları daha geniştir.
- Radyolojik olarak UIP paterni olsa dahi maruziyetler ve kollajen vasküler hastalıklar için daha kesin veriler toplamaya olanak sağlar.
- Akut AC hasarı SLB den sonra daha sık
 - HRCT de yeni gelişen yamasal buzlu cam
 - Fonksiyonel bozulma ve/veya ekzersizde artan dispne
 - İnflamasyon veya KL-6 gibi daha spesifik belirteçlerde yükselme

- Kötü pulmoner fonksiyona sahip Kronik fibrozisin olduğu DPLD hastalarda SLB dezavantajlıdır. TBCB nin de klinik değeri henüz bilinmemektedir.
- Ancak fibrozisin baskın olmadığı akut ve subakut süreçte, ac fonksiyonları majör azalmış DPLD li hastalarda TBCB ile kesin tanıya ulaşılabilir.

OP, NSİP, DAD, Lenfoma, Enfeksiyonlar,

Akut/Subakut rejeksiyon,

Hipersensivite Pnomonisi

Çevresel Maruziyet

DPLD teşhisinde TBCB minimal invaziv, daha az morbidite ve mortalitesi olan SLB nin alternatifi olan bir tekniktir.

First author [Ref.], year	Diagnostic yield	Pneumothorax	Serious bleeding	Mortality due to AE (in 30 days)
Cryobiopsy	>50.6%	0–26%	0–42%	<2%
Babiak [16], 2009	39/41 (94%)	2 (4.8%)	0	–
Kropski [22], 2013	20/25 (80%)	0	0	–
Fruchter [24], 2013	40/40 (100%)	0	0	–
Yarmus [23], 2013	–	1 (4.8%)	0	0
Pajares [28], 2014	39/77 (50.6%)	3 (8%)	0	–
Fruchter [26], 2014	51/75 (68%)	2 (2.6%)	3 (4%)	0
Pourabdollah [54], 2016	21/40 (52.5%)	–	–	–
Griff [30], 2014	41/52 (79%)	0	0	0
Hernández-González [33], 2015	28/33 (84%)	4 (12%)	0	0
Hagmeyer [32], 2016	23/32 (72%)	6 (19%)	2 (6%)	–
Gershman [31], 2015	–	15 (5%)	16 (5%)	–
Ramaswamy [55], 2016	37/56 (66%)	11 (20%)	1 (2%)	0
Echevarria-Uraga [40], 2016	83/85 (97%)	3 (3%)	10 (10%)	–
Ravaglia [34], 2016	246/297 (82.8%)	60 (20%)	0	1 (0.3%)
Ussavarungsi [56], 2017	38/74 (51%)	1 (1.4%)	9 (12%)	–
DiBardino [19], 2017	14/25 (56%)	2 (8%)	3 (12%)	–
Bango-Alvarez [36], 2017	91/106 (86%)	5 (4.7%)	0	0
Kronborg-White [57], 2017	28/38 (74%)	10 (26%)	3 (8%)	0
Sriprasart [42], 2017	65/74 (87.8%)	5 (7%)	1 (1%)	–
Ravaglia [53], 2017	–	7 (16%)	0	–
Forceps biopsy	25–65%	0–14.3%	0–6.0%	
Wall [58], 1981	20/53 (37.7%)	2/52 (3.8%)	0	0
O'Brien [59], 1997	29/83 (34.9%)	10/83 (14.3%)	5/83 (6.0%)	0
Berbescu [13], 2006	7/22 (31.8%) UIP	–	–	–
Casoni [60], 2008	62/95 (65%)	0	0	0
Facciolongo [61], 2009	–	22/1,660 (1.3%)	21/1,660 (1.3%)	0
Tomassetti [12], 2012	13/64 (25%)	5/64 (8%)	–	0
Yarmus [23], 2013	–	1/21 (4.76%)	0	0
Pajares [28], 2014	11/38 (29.1%)	2/38 (5.3%)	0	0
Pourabdollah [54], 2016	14/26 (53.8%)	–	–	–
Gershman [31], 2015	–	9/286 (3.15%)	13/288 (4.4%)	0
Ramaswamy [55], 2016	16/56 (29%)	–	–	–
Sheth [62], 2017	13/33 (39.4%)	–	–	–
Surgical biopsy	>69.9%	NA	No bleeding	Up to 9%
Rena [63], 1999	50/58 (86%)	NA	0	0
Kreider [64], 2007	52/68 (76.5%)	NA	0	3/68 (4.4%)
Zhang [65], 2010	368/418 (88.0%)	NA	0	3/418 (0.7%)
Fibla [66], 2012	195/224 (87%)	NA	0	–
Blackhall [67], 2013	72/103 (69.9%)	NA	0	4/103 (3.9%)
Morris [68], 2014	49/66 (74.2%)	NA	0	1/66 (1.5%)
Rotolo [69], 2015	154/161 (95.7%)	NA	0	4/161 (2.5%)
Fibla [70], 2015	232/311 (74.6%)	NA	0	28 (9%)
Hutchinson [4], 2016	–	NA	–	2,051/32,022 (6.4%)
Hutchinson [71], 2016	–	NA	–	68/2820 (2.4%)
Ravaglia [34], 2016	140/150 (98.7%)	NA	0	4/150 (2.7%)
Sheth [62], 2017	232/311 (75%)	NA	0	–
Lieberman [72], 2017	47/47 (100%)	NA	0	1 (2.1%)

- TBCB lerin %20 si tanısal değildir.
Yetersiz AC dokusu alınmıştır.
Normal AC dokusu örneklenmiştir.
Çok küçük AC dokusu alınmıştır ve spesifik bir tanıya gidilememiştir.
- DPLD de ac biyopsisinin optimal boyutu tanımlanmamıştır.
Casoni çalışmasında $41.99 \pm 14.43 \text{ mm}^2$ tanısal olduğunu ve her biri 5x4 mm olan iki biyopsinin 40mm^2 temsil ettiğini belirtmiştir.
- Kryobiyopsi alındıktan sonra ılık bir suda çözündürülmelidir.

Komplikasyonlar

Kontrendikasyonlar

- TBCB sonrası başlıca riskler pnömotoraks ve kanama.
PNX 15 çalışma 994 patients, ortalama 10%
12 çalışma; 383 hastadan 65 vaka orta düzeyli kanama (16.9%),
- Kanama diyatezi ve antikoagülan tedavi, tienopiridinler veya diğer yeni antitrombosit ilaçlarla tedavi, trombositopeni $<50 \times 10^9 / L$ kontrendikedir.
- Pulmoner hipertansiyon kanama riskini artırır ve bu nedenle göreceli bir kontrendikasyon olarak düşünülür.
- Yaş sınırlaması önerilmemektedir.
- FVC $< \% 50$ ve DLCO $< \% 35$ göreceli kontrendikasyonlar olarak kabul edilir.

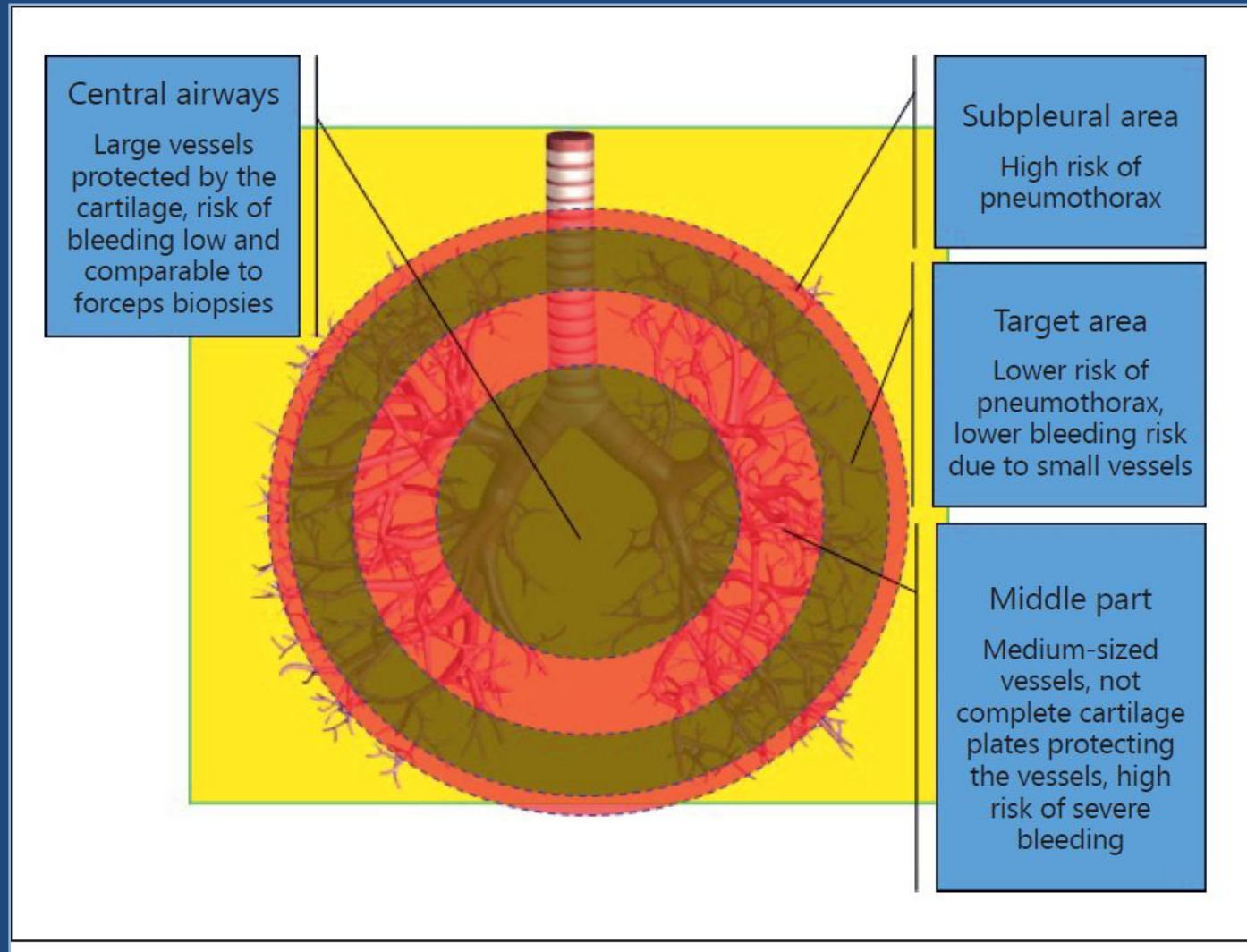
TBCB nasıl yapılmalı

Table 2. Transbronchial cryobiopsy for diffuse lung disease: different approaches

First author [Ref.]	OT	RB	LM	NI	GA + JV	GA/ DS	LA	Bronchial blocker	Cryoprobe size, mm	Freezing time, s
Babiak [16]	x					x		x	2.4	4
Pajares [20]	x					x		N	2.4	3
Griff [21]	x			x		x	x			
Kropski [22]	x					x			1.9	4
Yarmus [23]		x (10)	x (11)		x	x		Y	1.8	3
Fruchter [24]				x			x	N	2.4	4
Fruchter [25]				x			x	N	2.4	4
Fruchter [26]				x			x	N	2.4	4
Casoni [27]		x				x		Y	2.4	5/6
Pajares [28]	x					x		Y	2.4	3/4
Poletti [29]		x				x		Y	2.4	5/6
Griff [30]		x		x		x	x	N	1.9	3/5
Gershman [31]				x			x	N	2.4	4
Hagmeyer [32]	x	x			x			N	2.4	4/5
Hernández-González [33]	x					x		Y	1.9	3/4

Modified from [17]. OT, orotracheal tube; RB, rigid bronchoscope; LM, laryngeal mask; NI, no intubation; GA, general anesthesia; JV, jet ventilation; DS, deep sedation; LA, local anesthesia; Y, yes; N, no; x, method used.

Kryoprob nereye yerleştirilmeli



Hangi Kryoprob ve Donma Süresi

- Dış çapı 2,4mm ve 1,9 mm olan kryoprob
- Terapötik bronkoskop, tedavi kanal çapı geniş olan (aspirasyon daha iyi ve probun sütünmesi az olur.
- Aynı boyutta spesmen için 1,9mm probun donma süresi daha uzundur.
- Donma süresi kryo sistemine göre değişebilir (ERBE CA vs. ERBE CA II).
- İşlem öncesi su dolu kapta donma süresi test edilmeli
- Gaz olarak karbondioksit kullanıldığında 2,4mm prob 5 sn, 1,9 mm prob 7sn de etkindir.
- Nitroz oksit kullanıldığında bu süreler daha kısadır.

Yeni Geliştirilen Prob

- 2,4 mm'lik kriyoprobun uygun şekilde yerleştirilmesi 1.9 mm'lik kriyoprobtan zordur, çünkü çıkış yolunda bir karina tarafından engellenme ihtimali vardır.
- Birkaç pilot çalışma daha küçük bir 1.1-mm kriyoprob
- Bu prob bir kılıf içinden bronkoskobun çalışma kanalından ilerletilmekte ve dondurma işleminden sonra sadece prob geri çekilerek çıkılır
- Bronkoskop yerinde kalacağı için kontrolsüz kanamalar azalacaktır
- Ancak tanısal başarısı net değildir.

A New Tool for Transbronchial Cryobiopsies in the Lung: An Experimental Feasibility *ex vivo* Study

Respiration 2016;91:228–234

Karl-Josef Franke^a Walter Linzenbold^b Daniela Nuessle^b Markus Enderle^b

A Randomized Controlled Trial of a Mini Sheath Cryoprobe for

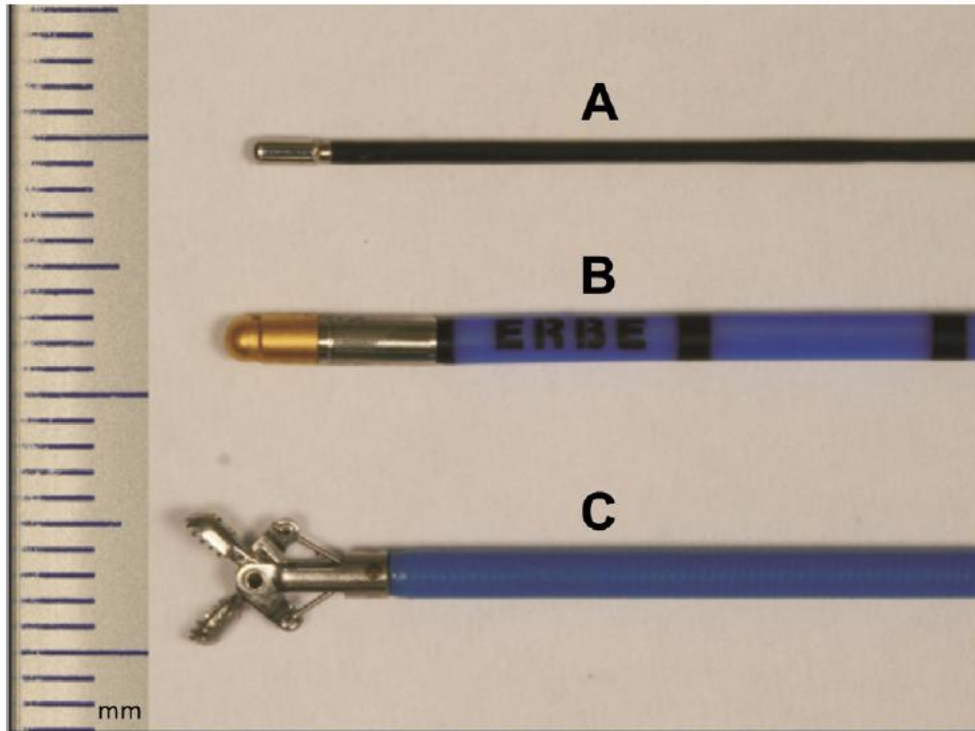
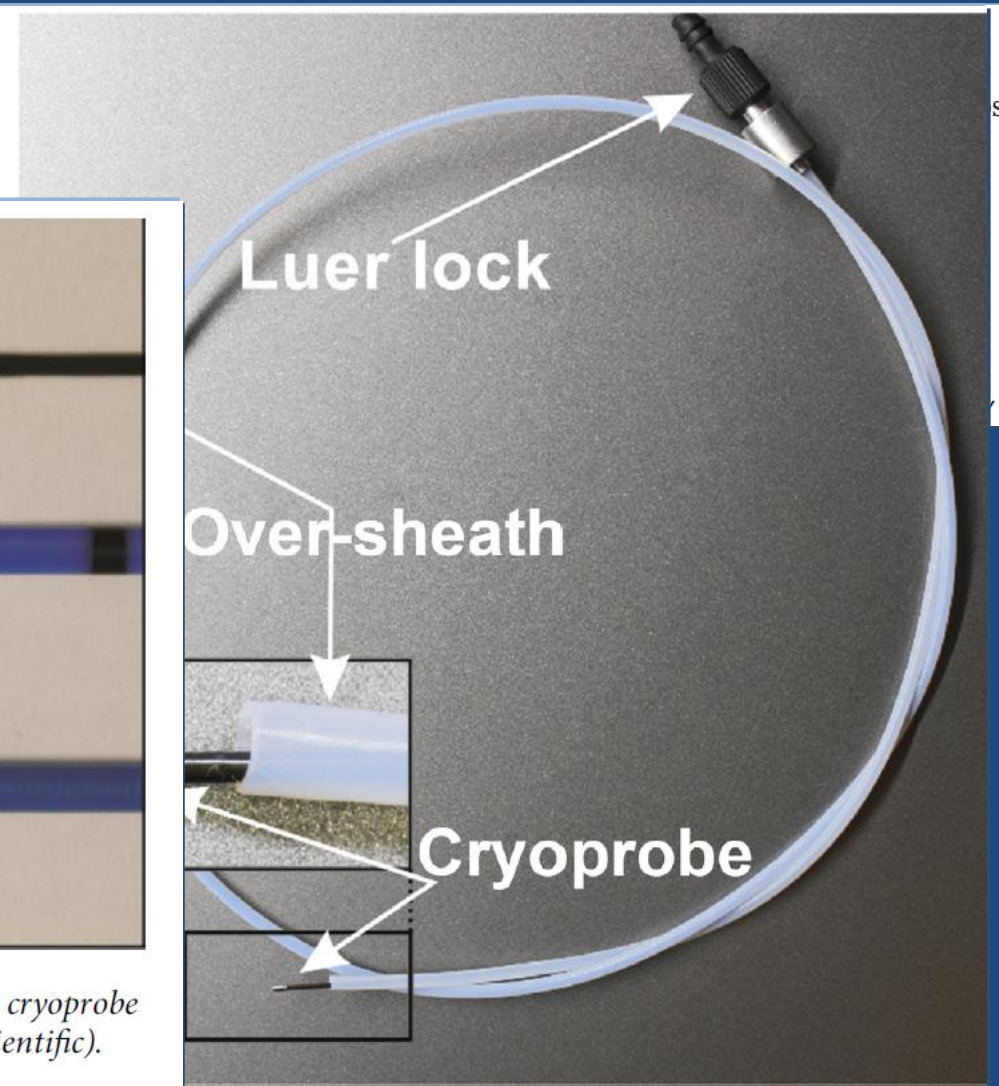


Figure 2 – A, a 1.1-mm mini sheath cryoprobe; B, a 1.9-mm cryoprobe (Erbe); and C, a standard 2.0-mm biopsy forceps (Boston Scientific).



Kaç Biyopsi Alınmalı

- Optimal biyopsi sayısı belirlenememiştir. Genellikle 3-5 biyopsi
- Biyopsilerin aynı lobda farklı segmentlerden alınması, aynı segmentden alınanlarla karşılaştırıldığında tanı daha yüksek
- Tanısal verim ve komplikasyon oranları açısından akciğer dokusunu örneklmeye yönelik stratejiler hala literatürde eksik; Prospektif bir çalışma yayınlanmamıştır.
- TBCB'nin 2 farklı lobdan alınmasını UIP'nin interlobar heterojenliği desteklemektedir,
- BT de farklı loblarda farklı paternler varsa
- kriyoprobe ve bronşiyal bloker de başarı ile bu loblara yerleştirilebiliyorsa

**Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse
Parenchymal Lung Disease: Comparison between
Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2
Segments – Diagnostic Yield and Complications**

Claudia Ravaglia^a Athol U. Wells⁹ Sara Tomassetti^a Alessandra Dubini^b

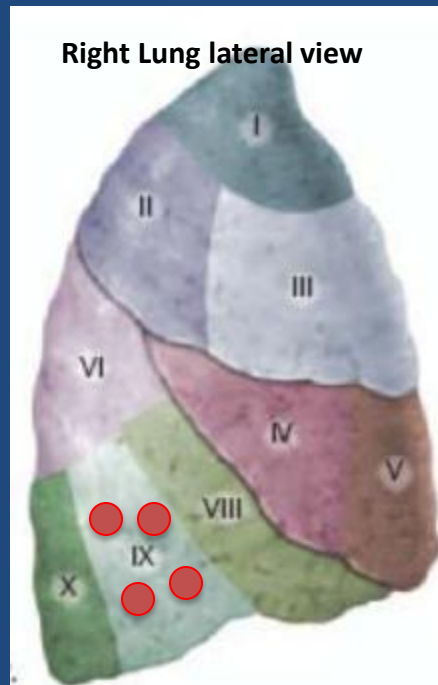
Respiration 2017;93:285–292

Group A

22 pts

Group B

23 pts



● Aynı segmentten 4 örnek



● 2 komşu segmentten 2 örnek

Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments – Diagnostic Yield and Complications

Claudia Ravaglia^a Athol U. Wells^g Sara Tomassetti^a Alessandra Dubini^b

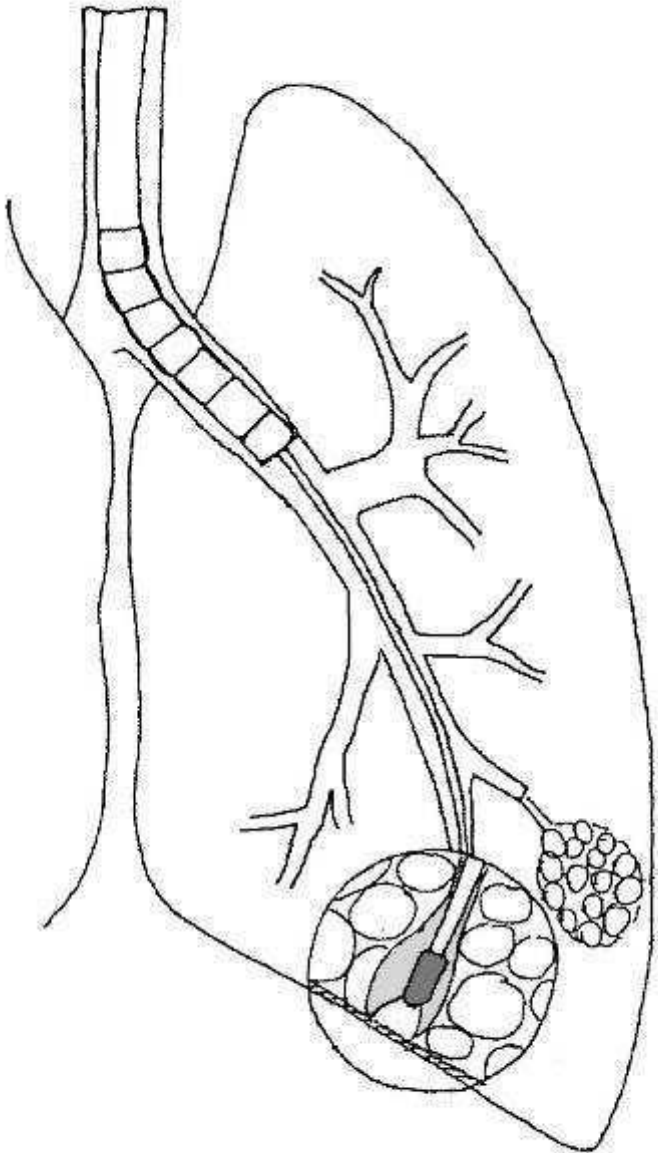
Table 2. Diagnostic yield according to the number of samples

	Group A (N = 22 patients)	Group B (N = 23 patients)
Performing only 1 sample	23% not diagnostic (5/22)	39% not diagnostic (9/23)
Combining 2 samples (from the same segment)	9% not diagnostic (2/22)	35% not diagnostic (8/23)
Combining 2 samples (from different segments)		4% not diagnostic (1/23)

- A1 ve B1 bir örnek alındığında %69 tanısal
- A1+A2 ve B1+B2 aynı segmentten iki biyopsi alındığında %78
- B1+B3 farklı segmentten iki biyopsi alındığında %96 Tanısal
($p = 0.004$, McNemar χ^2 test)

Genel Öneriler

- TBCB Derin sedasyon veya genel anestezi altında yapılmalıdır.
- Hava yolu kontrolü için flexibl endotrakeal tüp kullanıldıysa, santral hava yollarını korumak için, endobronşiyal blokör veya fogarty balon profilaktik olarak kullanılmalıdır. Entübasyon rijid bronkoskop ile yapıldıysa profilaktik balon yerleştirmek yardımcı olabilir ama zorunlu değildir.
- Viseral plevradan 1 cm uzaklıkta 3-5 biyopsi alınmalıdır.
- İşlem fluoroskopi klavuzluğunda yapılmalıdır.
- TBCB; TBCB'nin kanama, pnömotoraks veya solunum yetmezliği gibi potansiyel komplikasyonlarının yönetiminde deneyimli girişimsel bronkoscopistler tarafından yapılması
- TBCB'lerin tam anestezi desteği olan operasyon odasında veya tüm acil müdahale araçlarının olduğu, gerektiğinde hızlıca yoğun bakıma başvurulabilecek bronkoskopi odasında gerçekleştirilmesi
- Bütün TBCB ler morbidite ve mortalite rakamları ile kayıt edilmeli



TRANSBRONCHIAL CRYOBIOPSY (MORGAGNI H's RECIPE)

(≈770 procedures so far)

- General anesthesia (Propofol/Remifentanil)
- Spontaneous breathing
- Rigid Tracheocholescope (*Storz* 14 or 12 mm-33 cm)+fiberoptic bronchoscope (6.2 mm)
- Fogarty balloon
- Fluoroscopic control (+/- radial EBUS)
Cryoprobe 2.4 or 1.9 mm
- A distance of approximately ≤ 10 mm from the thoracic wall
- The 2.4 probe is cooled for > 5-6'
- The 1.9 probe is cooled for > 7-8'

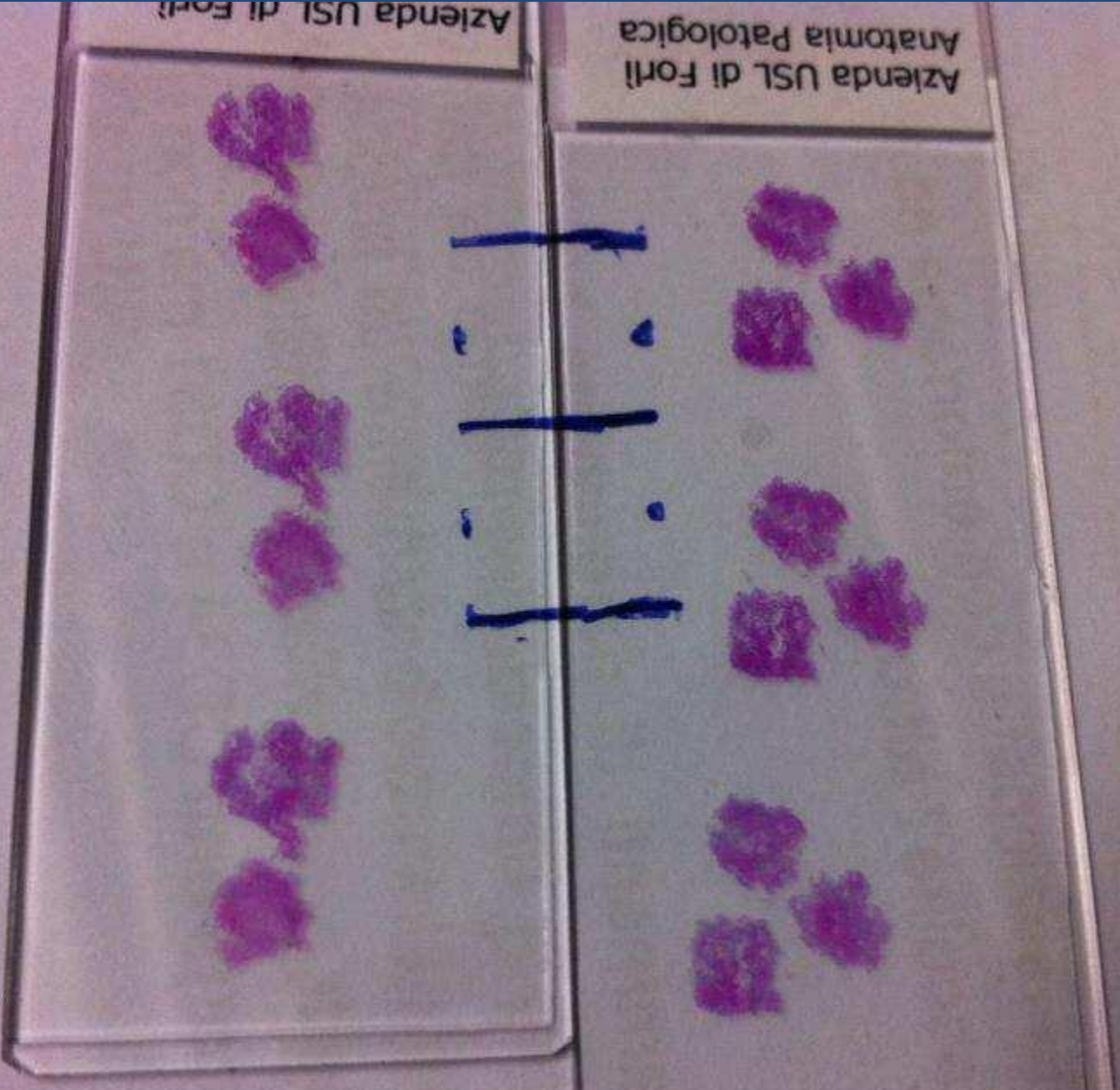
4 samples: it takes 20 minutes!

iki lobdan kryobiyopsi?

Ravaglia C, et al.

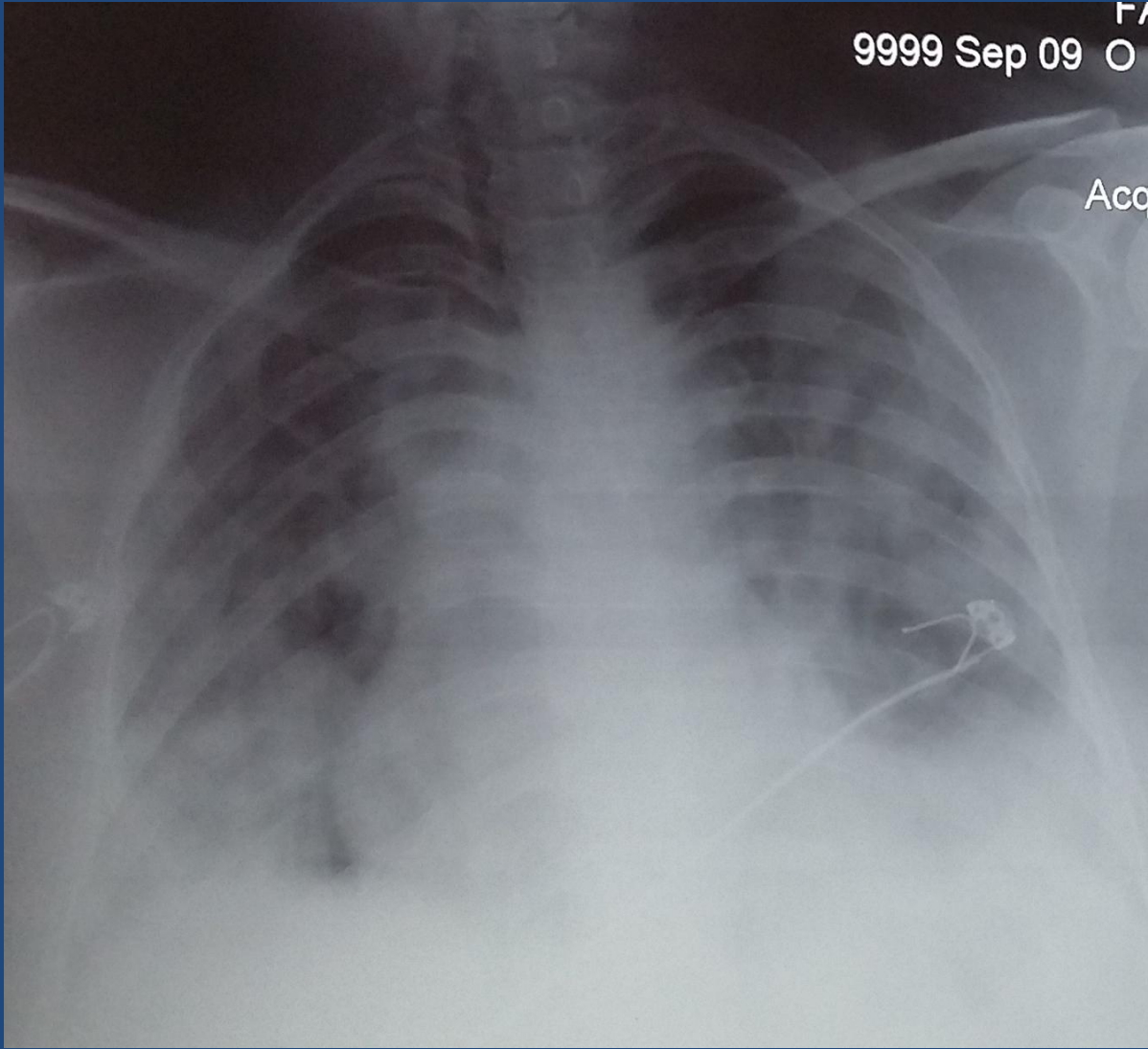
Azienda USL di Forlì

Azienda USL di Forlì
Anatomia Patologica



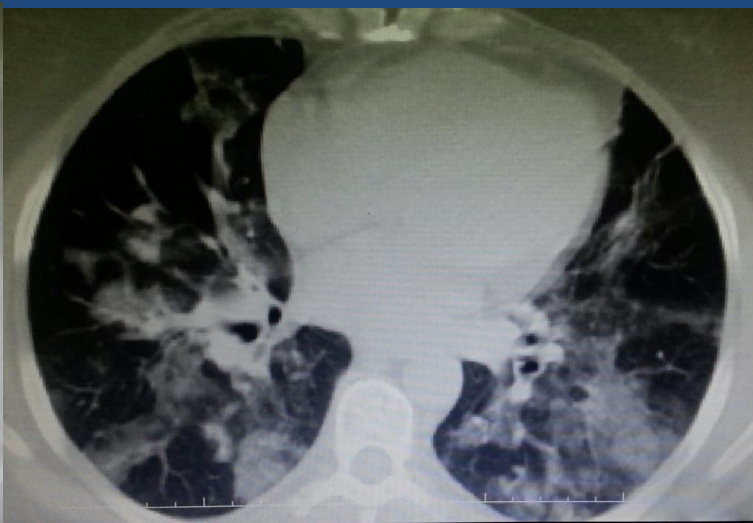
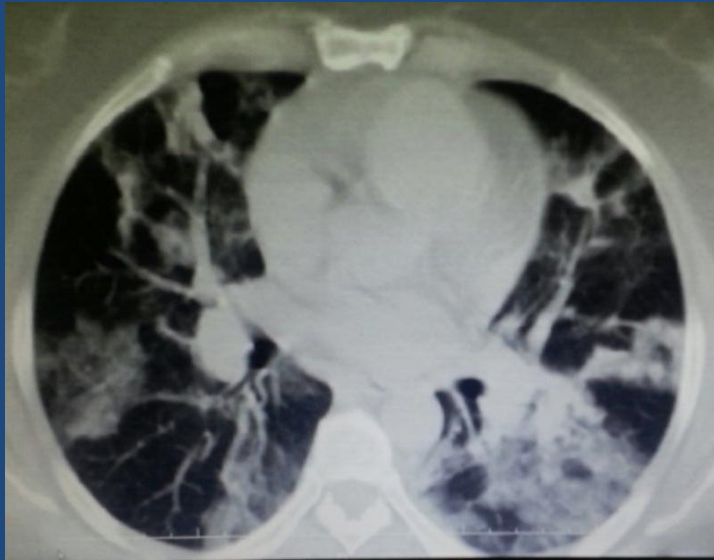
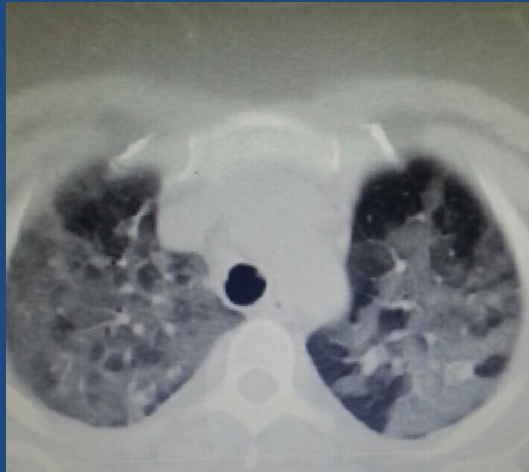
Upper lobe
lobe

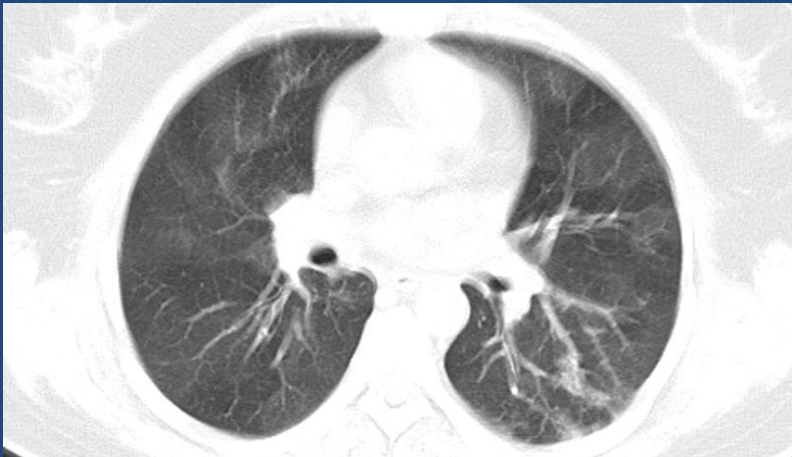
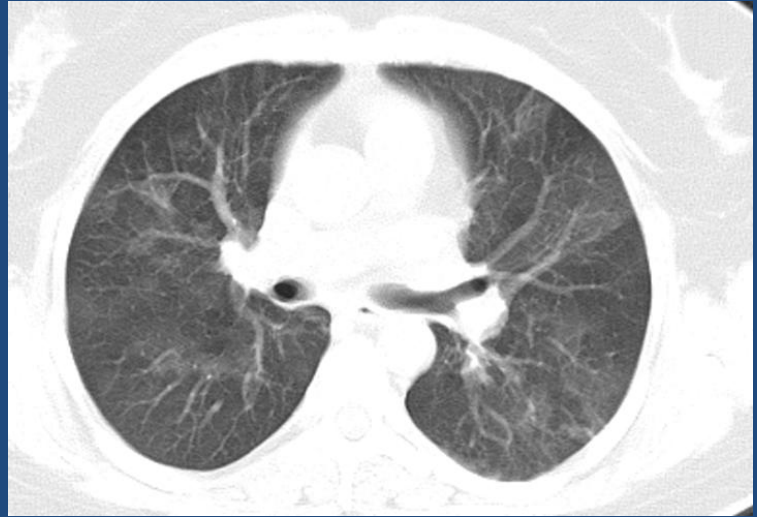
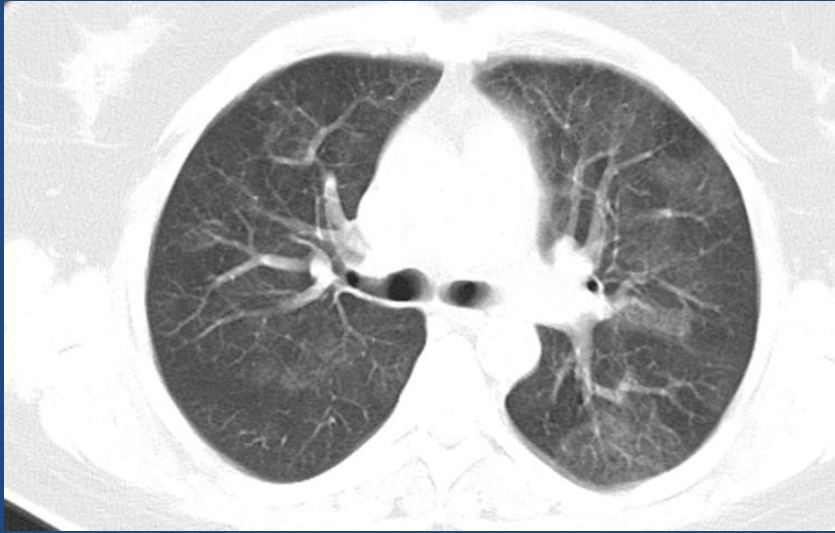
Lower
lobe



9999 Sep 09 O

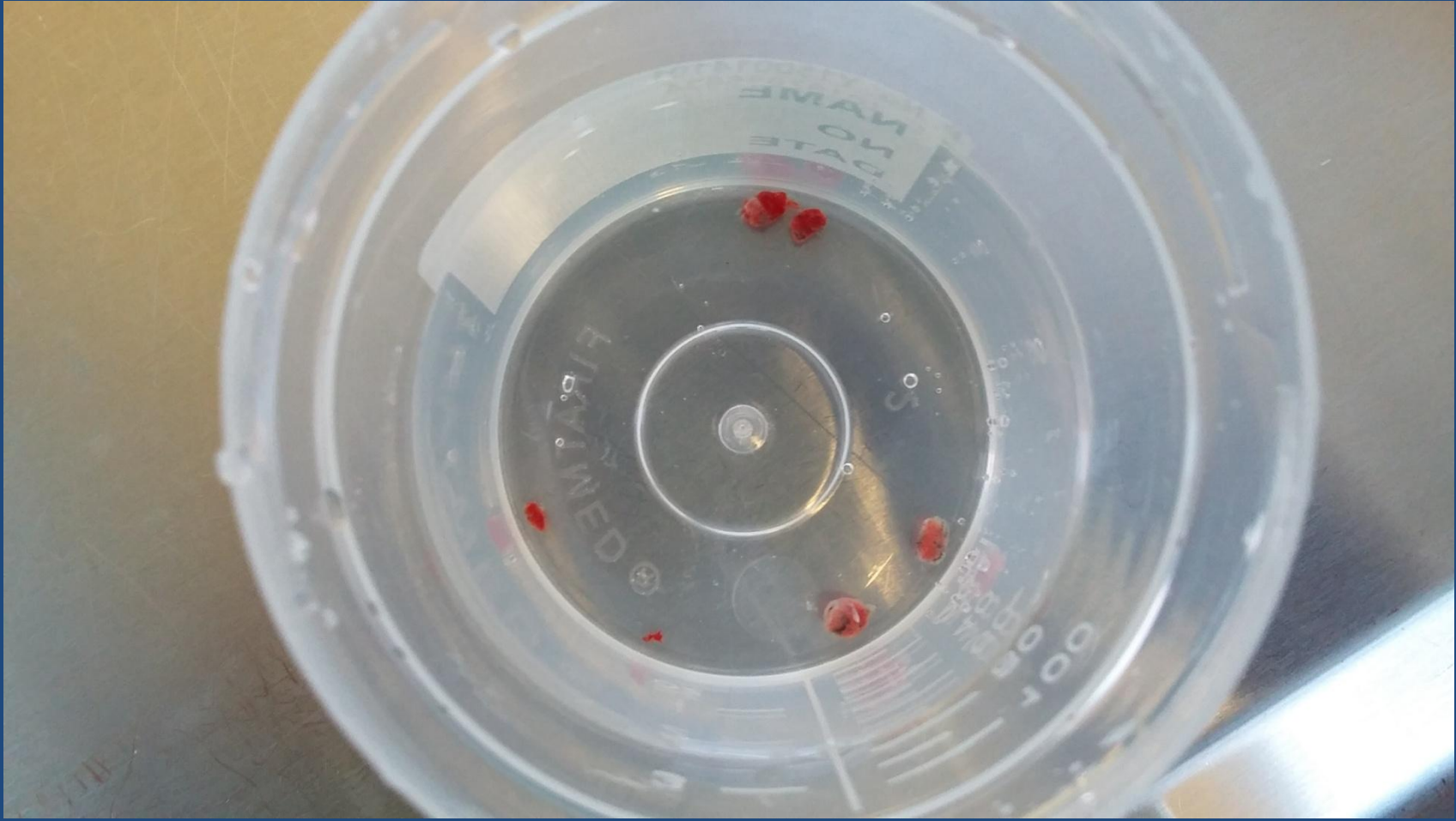
Acc











Doktoru : AYDIN YILMAZ

Klinik Bilgi : İAH?

Ön Tanı :

Doku Alınış Yeri :

Doku Alınış Şekli :

Gönderilen Materyal :

Frozen Section Tanı :

Konsültasyon Tanı :

Makroskopi : 1- Sol üst lob kayıtlı: En büyüğü 4 mm çapında 3 adet dokunun tamamı 3P1KTE
2- Sol alt lob biyopsi kayıtlı: En büyüğü 3 mm çapında 4 adet dokunun tamamı 4P1KTE

Mikroskopi : Sol üst ve alt lob kayıtlı materyallerden hazırlanan kesitlerde bronşioler ve komşuluğunda konjesyone akciğer parankimi izlenmiştir. Parankimde özellikle alt lob kayıtlı materyalde daha belirgin olmak üzere interstisyumun miksoid bağ dokusu ile genişlemesiyle karakterize masson cisimleri izlenmiştir. Trikrom boyasında özellikle masson cisimlerinin bulunduğu alanlarda kollojen lifler dikkati çekmiştir.

Özel Patoloji Tetkik :

Tanı : **ORGANİZE PNÖMONİ, sol üst ve alt lob, transbronşial biyopsi**

Makroskopi & Mikroskopi



Teşekkür Ederim.