



Izvorni rad | Original article

# Kriobiopsije perifernih plućnih nodusa kod različitih modaliteta navigacijske bronhoskopije

## The cryobiopsy of peripheral pulmonary nodules in different modalities of navigational bronchoscopy

Nevenka Piskač Živković<sup>1,4</sup> , Maja Karaman Ilić<sup>1,5,6</sup>, Sunčana Divošević<sup>1</sup>, Hrvoje Feljan<sup>1</sup>, Igor Nikolić<sup>1,5,7</sup>, Hrvoje Kaučić<sup>1</sup>, Zrinka Juroš<sup>2</sup>, Sven Seiwert<sup>3</sup>, Dragan Schwarz<sup>1,6</sup>, Ivica Mažuranić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Specijalna bolnica Radiochirurgija Zagreb

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>4</sup> Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>5</sup> Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

<sup>6</sup> Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

<sup>7</sup> Medicinski fakultet Mostar, Sveučilište u Mostaru, Bosna i Hercegovina

### Deskriptori

PERIFERNI PLUĆNI NODULI  
– patologija, slikovna dijagnostika;  
TUMORI PLUĆA – patologija, slikovna dijagnostika;  
ENDOSONOGRAFIJA – metode;  
BRNHOSKOPIJA – metode;  
KRIOKIRURGIJA – metode;  
BIOPSIJA – metode

### Descriptors

MULTIPLE PULMONARY NODULES  
– diagnostic imaging, pathology;  
LUNG NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology;  
ENDOSONOGRAPHY – methods;  
BRONCHOSCOPY – methods;  
CRYOSURGERY – methods;  
BIOPSY – methods

**SAŽETAK.** *Uvod:* Periferni plućni nodusi (PPNs) mogu biti radiološka manifestacija ranog stadija tumora pluća, a patohistološka dijagnoza preduvjet je početka liječenja. *Postupci i metode:* U radu su prikazani prvi rezultati kriobiopsije PPNS pomoću 1,1 fleksibilne kriosonde u Specijalnoj bolnici Radiochirurgija Zagreb, uz različite modalitete navigacijske bronhoskopije. Za PPNS intermedijarne zone plućnog parenhima korištena je kombinacija *Virtual bronchoscopic navigation (VBN)*, *Ultrathin bronchoscope (UTB)* i *Radial probe endobronchial ultrasound (RP-EBUS)*, a za PPNS vanjske trećine plućnog parenhima *Electromagnetic navigational bronchoscopy with integrated digital tomosynthesis (DT-ENB)*. *Rezultati:* Dijagnoza PPNS potvrđena je patohistološkom analizom kod 37/42 bolesnika (88%). Svi bolesnici su imali pozitivan nalaz RP-EBUS neposredno prije uzimanja uzoraka za histološku analizu, neovisno o modalitetu navigacije ili karakteristikama nodusa. U pet bolesnika kod kojih nije potvrđena patohistološka dijagnoza, neovisno o modalitetu navigacije, negativan nalaz radialnog ultrazvuka imala su četiri bolesnika (80%). Prema CTCAE komplikacije gradusa 2 zabilježene su kod 12%, a gradus 3 kod 2% bolesnika. *Zaključak:* Primjenom navigacijske bronhoskopije i kriobiopsije PPNS postignuta je visoka razina uspješne dijagnostike ranog stadija tumora pluća.

**SUMMARY.** *Introduction:* Peripheral pulmonary nodules (PPNs) can be a radiological manifestation of early-stage lung cancer. Pathohistological diagnosis is required before treatment. *Materials and methods:* We present the first results of PPNS cryobiopsy using a 1.1 mm flexible cryoprobe at Special Hospital Radiochirurgija Zagreb, with different modalities of navigational bronchoscopy. For nodules in the intermediate zone of the lung parenchyma, a combination of virtual bronchoscopic navigation (VBN), ultrathin bronchoscope (UTB), and radial probe endobronchial ultrasound (RP-EBUS) was used. For nodules in the peripheral, outer third of the lung parenchyma, electromagnetic navigational bronchoscopy with integrated digital tomosynthesis (DT-ENB) was employed. *Results:* A pathohistological diagnosis of PPNS was confirmed in 37 of 42 patients (88%). All had a positive RP-EBUS finding immediately before sample collection for histological analysis, regardless of the navigation modality or nodule characteristics. Of the five patients in whom a histological diagnosis was not confirmed, four patients (80%) had a negative radial ultrasound finding. According to CTCAE, grade 2 complications were recorded in 12% of the patients, and grade 3 complications in 2% of the patients. *Conclusion:* A high level of successful diagnosis of early-stage lung cancer was achieved using navigational bronchoscopy and cryobiopsy for PPNS.

Rani stadij tumora pluća (IA, IB) vidljiv je u nalazu LDCT-a toraksa (engl. *low dose computed tomography*) kao periferni plućni nodus, PPN promjera do 40 mm okružen zdravim plućnim parenhimom.<sup>1</sup> Prevalencija perifernih plućnih nodusa (PPNs) u programima ranog otkrivanja tumora pluća (engl. *lung cancer screening program*) kreće se od 17% do 54%.<sup>2</sup> U studiji Kissinger i suradnika<sup>3</sup> od ukupno 2.016 pacijenata koji su bili obuhvaćeni programom ranog otkrivanja

Ustanova u kojoj je rad ostvaren:  
Specijalna bolnica Radiochirurgija Zagreb

### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Nevenka Piskač Živković, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-5377-0269>  
Specijalna bolnica Radiochirurgija Zagreb, Ulica Franje Tuđmana 4, 10431 Sveta Nedelja,  
e-pošta: [npiskac@gmail.com](mailto:npiskac@gmail.com)

Primljeno 18. rujna 2024., prihvaćeno 27. siječnja 2025.

tumora pluća 56% je imalo nodus manji od 5 mm i zahtijevali su daljnje praćenje, a 3,5% nastavak dijagnostičke obrade. Rani stadij tumora pluća dijagnosticiran je u 1,5% pacijenata. Patohistološka verifikacija bolesti sljedeći je korak u dijagnostičkom procesu. Prije odluke o invazivnim dijagnostičkim metodama potrebno je utvrditi vjerojatnost za malignost plućnog nodusa temeljem kliničkih pokazatelja i radioloških karakteristika, uključujući PET/CT skeniranje.<sup>4</sup> Endobronhalni pristup je prva metoda izbora zbog manje komplikacija i mogućnosti biopsije limfnih čvorova medijastinuma tijekom iste procedure (engl. *comcomitant EBUS*) ili citološke potvrde N stadija bolesti, prema Hereth i suradnicima.<sup>5</sup> Dijagnostička uspješnost bronhoskopije (engl. *diagnostic yield, DY*) za PPNs ovisi o njihovoj veličini, lokalizaciji i vidljivom bronhu koji vodi do lezije. Osim karakteristika nodusa, uspješnost pretrage danas uglavnom ovisi o korištenju različitih navigacijskih tehnika. Ako se tijekom fleksibilne bronhoskopije koriste slikovne metode navigacije (engl. *image guided bronchoscopy, IGB*) dijagnostička uspješnost je povećana sa 49% (konvencionalna bronhoskopija) do 74% uz različite kombinacije navigacijskih metoda (engl. *virtual bronchoscopic navigation, VBN*; *radial probe endobronchial ultrasound, RP-EBUS*; *fluoroscopy, F*; *ultrathin bronchoscopy, UTB*).<sup>6,7,8</sup> Napredne metode navigacije poput ENB (engl. *electromagnetic navigation bronchoscopy*) i ssRAB (engl. *shape sensing robotic assisted bronchoscopy, ION<sup>®</sup> endoluminal system*) dosežu uspješnost od 73% i 74%.<sup>9,10</sup> Kombinacijom digitalne tomosinteze i elektromagnetske navigacije (engl. *electromagnetic navigational bronchoscopy with integrated digital tomosynthesis – DT-ENB, ILLUMISITE<sup>®</sup> Platform*) moguće je endobronhalnim pristupom potvrditi dijagnozu ranog stadija tumora pluća u 83% bolesnika.<sup>11</sup> Usporedba naprednih modaliteta navigacije za PPNs temeljem dostupnih podataka iz literature ne pokazuje statistički značajnu razliku<sup>12</sup>, uz napomenu da je randomizirana prospektivna studija (*RELIANT study*) u tijeku.<sup>13</sup> Dijagnostička uspješnost je smanjena u prosjeku 10 – 15% neovisno o modalitetima navigacije u slučaju nodusa manjih od 20 mm, GGO (engl. *ground glass opacity*) ili nodusa smještenih ekscentrično uz bronh (engl. *eccentric ultrasound sign*). Tehnika uzimanja uzoraka za patohistološku analizu može promijeniti uspješnost metode. Kriobiopsija je etablirana dijagnostička metoda u slučaju intersticijskih bolesti pluća.<sup>14</sup> Prvi rezultati kriobiopsije PPNs objavljeni su u studiji Schumann i suradnika.<sup>15</sup> U odnosu na konvencionalnu biopsiju (engl. *forceps biopsy, FB*), metoda kriobiopsije (engl. *cryobiopsy, CB*) osigurala je veći uzorak tkiva dostatan za patohistološku i molekularnu analizu ( $p < 0,001$ ).<sup>16,17</sup> Također nisu zabilježene značajne komplikacije, prije svega krvarenje i pneumotoraks, koje bi zahtijevale daljnju medicinsku intervenciju.

Ipak, rezultati metaanalize primjene kriosonde 1,9 mm nisu pokazali statističku značajnu razliku dijagnostičke uspješnosti za ove dvije tehnike uzimanja uzoraka.<sup>18</sup> Tek prvi rezultati primjene fleksibilne kriosonde 1,1 mm (ERBECRYO™ 2) daju statistički značajnu razliku, osobito za dijagnostički zahtjevniju skupinu nodusa (< 20 mm, GGO, lokalizirani uz bronh, vanjska trećina plućnog parenhima).<sup>19</sup> Primjena fleksibilne kriosonde 1,1 mm doprinijela je statistički značajnom poboljšanju dijagnostičke uspješnosti kriobiopsije za PPNs kod različitih tehnika navigacije.<sup>20,21</sup> Osim dijagnostičke uspješnosti iznimno je važan sigurnosni profil za ovu dijagnostičku metodu. Rezultati publicirane metaanalize<sup>18</sup> zabilježili su 1,8% značajnih komplikacija prema CTCAE koje su zahtijevale medicinsku intervenciju, krvarenje u 1/222 bolesnika (0,4%), pneumotoraks u 3/222 bolesnika (1,3%). U radu su prikazani prvi rezultati kriobiopsije PPNs u Specijalnoj bolnici Radiochirurgia Zagreb (SB RCZ) s ciljem prikaza uspješnosti metode, učestalosti i težine komplikacija kod različitih tehnika navigacijske bronhoskopije.

### Postupci i metode

Indikaciju za patohistološku analizu PPNs u SB RCZ donosi MDT u čijem su sastavu pulmolog s dugogodišnjim iskustvom u provođenju invazivnih dijagnostičkih procedura, torakalni kirurg, specijalist nuklearne medicine, torakalni radiolog, radioterapijski onkolog, uz ostale članove tima vezano uz tumore drugih lokalizacija.

Svi bolesnici imali su MSCT toraksa i pozitivan PET/CT sken za PPNs prije postavljanja indikacije za patohistološku analizu.

Nakon postavljene indikacije slijedio je dodatni pulmološki i anesteziološki pregled pacijenta. U slučaju da nije bilo medicinske kontraindikacije za planiranu proceduru u intravenskoj anesteziji bolesniku su objašnjene sve prednosti dijagnostičke metode kao i moguće komplikacije. Nakon potpisanog informiranog pristanka slijedila je priprema i izvođenje dijagnostičkog postupka.

Kod svih bolesnika korišten je endotrahealni tubus (*Univent* 8,0 – 8,5) s endobronhalnim blokerom, a sve su pretrage provedene u intravenskoj anesteziji (engl. *total intravenous anesthesia, TIVA*). U slučaju navigacijske bronhoskopije (DT-ENB) prilikom pretraživanja perifernih dišnih puteva tlak na kraju ekspirija (PEEP) povećan je na 5–10 cm H<sub>2</sub>O uz kratkotrajnu primjenu povećanoga transpulmonalnog tlaka (engl. *recruitment maneuver*) na početku procedure, kako bi se smanjila mogućnost razvoja atelektaza koje mogu onemogućiti pristup malim dišnim putevima, osobito kod duljeg trajanja pretrage.

Univent je jednoluminalni tubus s ekstraluminalno integriranim bronhalnim blokerom koji se može plasi-

rati 8–10 cm distalno od izlaznog dijela tubusa, a volumen zraka kojim će se ispuniti balon ovisi o promjeru bronha koji treba okuldirati nakon biopsije, prosječno 5–7 ml, a točan volumen zraka i lokalizacija balona provjere se prije procedure.

Za sve bolesnike kod kojih je indicirana biopsija PPNs korištena je fleksibilna kriosonda 1,1 mm (ER-BECRYO™ 2) uz planirani broj do tri biopsije, a konačni broj uzoraka ovisio je o mogućnosti višekratne ciljane biopsije tijekom procedure.

Uređaj za kriobiopsiju ERBECRYO™ 2 (ERBE, Medizintechnik, Tübingen, Njemačka) koristi komprimirani plin (u ovom slučaju CO<sub>2</sub>). Nagla dekompresija plina u distalnom metalnom dijelu kriosonde temeljem Joul-Thomsonova efekta dovodi do ekstremnog pada temperature (-70°C). Kada se vrh sonde prisloni uz tkivo, a nakon određenog vremena smrzavanja, dolazi do adhezije tkiva uz sondu. Naglim trzajem „smrzavuto tkivo“ može se otkinuti bez značajnog oštećenja uzorka. Priprema kriosonde počinje prije procedure uranjanjem u sterilnu fiziološku otopinu, čime se testira njezina ispravnost. Na uređaju se odredi vrijeme „smrzavanja“ (optimalno vrijeme 5–7 sekundi).

### Izbor navigacijske metode prema lokalizaciji plućnog nodusa

Za intermedijarnu zonu plućnog parenhima korištena je kombinacija IGB-a:

1. VBN (engl. *virtual bronchoscopic navigation*) Siemens Healthcare, Forchheim, Njemačka;
2. UTB (engl. *ultrathin bronchoscope*) Olympus Medical, Tokyo, Japan (BF-MP190F), OD (engl. *outer diameter*) 3,0 mm, ID (engl. *inner diameter*) 1,7 mm;
3. RP-EBUS (engl. *radial probe endobronchial ultrasound*), Olympus Medical (UM-S20-17S).

Intermedijarna zona definirana je na 2D i 3D rekonstrukcijama MSCT-a toraksa: udaljenost  $\geq 4$  cm od visceralne pleure do unutarnjeg ruba nodusa (endobronhalno 4–7 razina grananja bronha) (slika 1a). Kod izraženog emfizema udaljenost je  $\geq 4,5$  cm (Radial-Cryo grupa, RCg). Prva pretraga u SB RCZ učinjena je u kolovozu 2023. godine.

Za PPNs vanjske trećine plućnog parenhima korištena je napredna metoda navigacije DT-ENB (ILLUMISITE™ Platform, Minneapolis, SAD) koju čine EMN (engl. *electromagnetic navigation*) u stvarnom vremenu (engl. *real time*), DT (engl. *digital tomosynthesis*) pomoću uređaja za fluoroskopiju (C-Arm, Ziehm Vision RFD 3D SN, Nürnberg, Njemačka) RP-EBUS, Olympus Medical (UM-S20-17S).

Prema odluci MDT-a pretraga je indicirana za PPNs vanjske trećine plućnog parenhima (na 2D i 3D rekonstrukcijama  $<4$  cm od unutarnjeg ruba nodusa do vis-

ceralne pleure), a kod kojih transtorakalnom punkcijom (TTP) nije indicirana, najčešće zbog veličine nodusa ili lokalizacije nedostupne za punkciju pod kontrolom CT-a. Ova dijagnostička metoda nije izbor za noduse lokalizirane u vanjskom plaštu plućnog parenhima (10 mm do visceralne pleure) zbog visokog rizika za pneumotoraks koji zahtijeva drenažu prsišta (Illumisite-Cryo grupa, ILCg). Prva pretraga u SB RCZ-u učinjena je u prosincu 2023. godine.

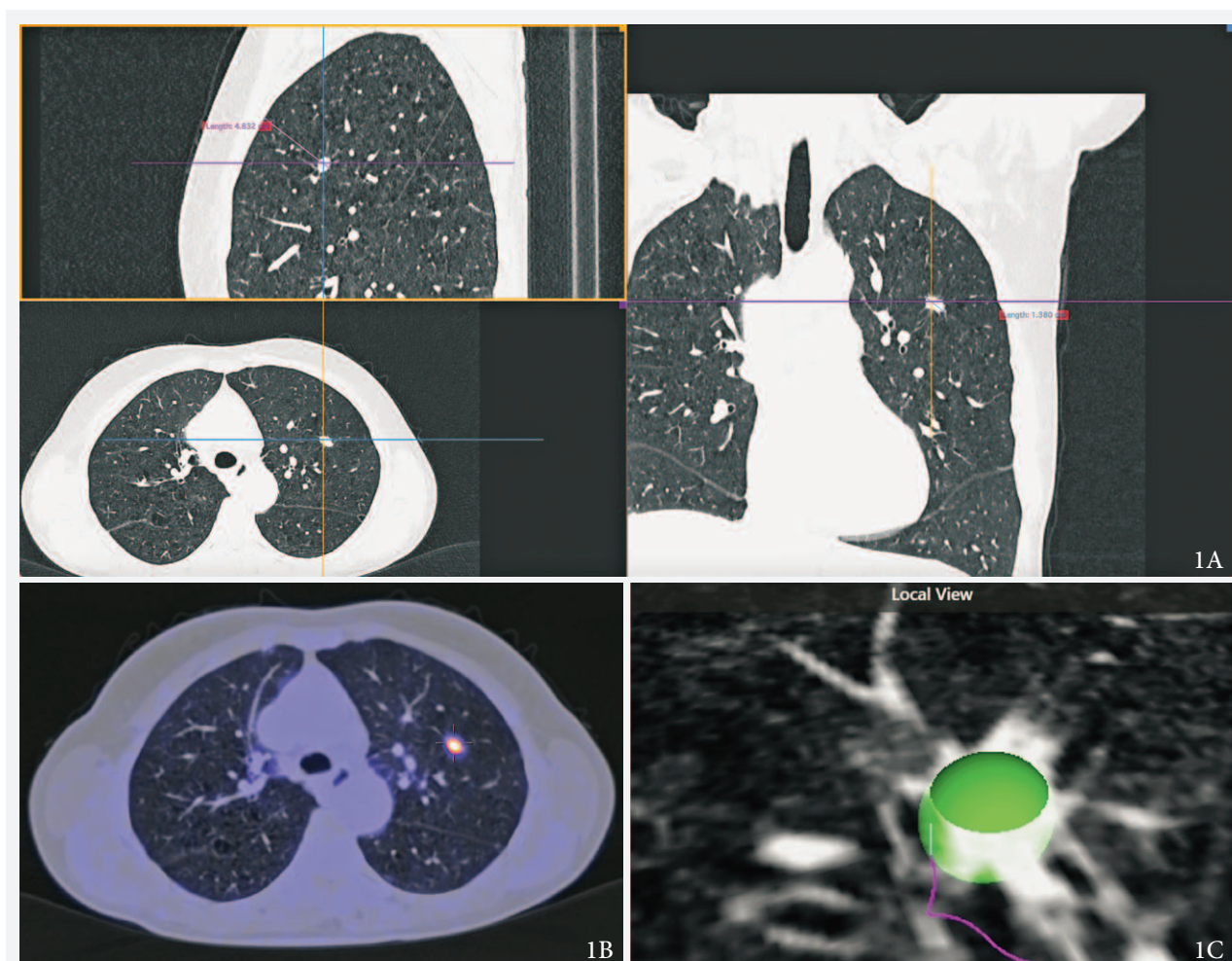
### Opis dijagnostičkog postupka (RCg)

Nakon potpisanoga informiranog pristanka slijedi priprema za TIVA-u, intubacija (Univent 8,0–8,5 mm) i inspekcija dišnih puteva pomoću UTB-a prema ranije provedenoj virtualnoj navigaciji, VBN. Pozitivan nalaz radijalnog ultrazvuka (RP-EBUS) označen je kao koncentrični ili ekscentrični znak. U slučaju koncentričnoga pozitivnog nalaza bronh je u potpunosti okružen infiltratom (slika 2a), a u slučaju ekscentričnog nalaza infiltrat je lokaliziran neposredno uz jedan dio stijenke bronha (slika 2b). Kada se potvrdi točna lokalizacija nodusa ultrazvučna sonda se makne iz radnog kanala, a uvede se kriosonda. Vrh sonde ili njezin bočni dio prisloni se uz stijenku bronha neposredno uz infiltrat i aktivira vrijeme „smrzavanja“. Po isteku zadanog vremena (5 ili 7 s) slijedi *en-block* biopsija. Cilj je kod svakog bolesnika uzeti najmanje tri biopsije. U slučaju manje od tri uzorka, dodatno je korištena jedna od konvencionalnih metoda: TBNA (engl. *transbronchial needle aspiration*), bris bronha četkicom, BBČ (engl. *forceps biopsy*, FB). U slučaju pozitivnih limfnih čvorova medijastinuma i/ili plućnih hilusa tijekom istoga dijagnostičkog postupka učinjena je biopsija pod kontrolom endobronhalnog ultrazvuka, EBUS TBNB (engl. *endobronchial ultrasound transbronchial needle biopsy*).

### Opis dijagnostičkog postupka (ILCg)

Nakon potpisanog informiranog pristanka slijedi priprema za dijagnostičku proceduru. Kada je MSCT toraksa prihvaćen za planiranje pretrage potrebno je na uređaju (ILLUMISITE™ Platform) definirati nodus, njegove rubove i vidljiv bronh koji je najbliže nodusu. Temeljem podataka softver uređaja ponudi put do lezije koji će slijediti tijekom pretrage u stvarnom vremenu (engl. *real time*). Nakon što je bolesnik intubiran (Univent tubusa 8,0–8,5 mm) na prsište se postave elektrode za elektromagnetsku navigaciju, a kroz radni kanal bronhoskopa uvede se kateter *Illumisite* koji sustav prati na putu prema zadanom cilju (nodusu) u stvarnom vremenu (slika 1c). Liječnik bronhoskopičar usklađuje napredovanje katetera s navigacijskim sustavom. Kada je dosegnut nodus, potrebno je prije uzimanja dijagnostičkih uzoraka potvrditi pozitivan nalaz pomoću radijalnog ultrazvuka (RP-EBUS). U slučaju





SLIKA 1A. PRIKAZ SOLITARNOGA PLUĆNOG NODUSA NA 2D I 3D REKONSTRUKCIJAMA MSCT-A TORAKSA.

VELIČINA NODUSA I PRIKAZ UDALJENOSTI VISCERALNE PLEURE DO UNUTARNJEG RUBA NODUSA

FIGURE 1A. A SOLITARY LUNG NODULE ON 2D AND 3D MSCT CHEST RECONSTRUCTIONS.

THE SIZE OF THE NODULE AND DISTANCE FROM THE VISCERAL PLEURA TO THE INNER EDGE OF THE NODULE

SLIKA 1B. POZITIVAN NALAZ ULTRA HD (HIGH DEFINITION) PET/CT SKENA ZA ISTI NODUS PLUĆNOG PARENHIMA

FIGURE 1B. POSITIVE FINDING OF ULTRA HD (HIGH DEFINITION) PET/CT SCAN FOR THE SAME LUNG PARENCHYMA NODULE

SLIKA 1C. PRIKAZ NODUSA NA PERIFERIJU PLUĆNOG PARENHIMA TIJEKOM DT-ENB DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE

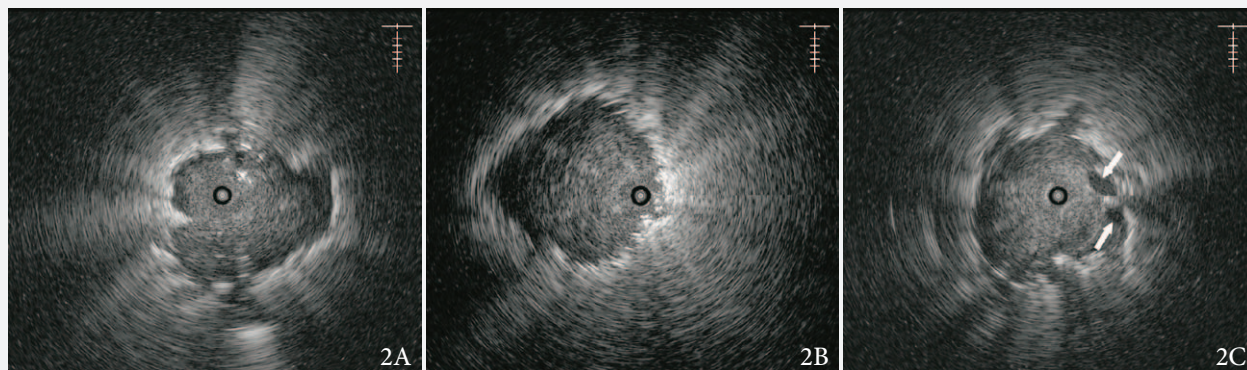
FIGURE 1C. THE PERIPHERAL VIEW OF THE LUNG NODULE (GREEN BALL) DURING THE DT-ENB DIAGNOSTIC PROCEDURE

negativnog nalaza zbog otklona nodusa u stvarnom vremenu prema ranije učinjenom MSCT-u toraksa (engl. *CT-body divergence*) dodatna opcija je digitalna tomosinteza i renavigacija pomoću softvera *Illumisite platform*.<sup>22</sup> Kada je dosegnut cilj i potvrđen pozitivan nalaz pristupi se uzimanju dijagnostičkih uzoraka.

Patohistološki uzorci analizirani su u Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a otisak bioptata kao i ostali uzorci za citološku analizu (TBNA, BBČ) od strane nadležnog kliničkog citologa KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Molekularnopatološka analiza prediktivnih biomarkera učinjena je u Laboratoriju za molekularnu patologiju Zavoda za patologiju MEF-a i KBC-a Zagreb.

Po završetku dijagnostičkih procedura slijedi operacija na Odjelu. U prosjeku traje 2 – 4 sata, nakon čega je bolesnik otpušten iz Dnevne bolnice. Kontrolni LDCT toraksa indiciran je u ILCg-u dva sata nakon pretrage, a u RCg-u u slučaju kliničke indikacije (umjerena postproceduralna hemoragija, neadekvatan oporavak 2 – 4 sata nakon procedure). Kod svih bolesnika u ILCg-u dijagnostički uzorci analizirani su brzom metodom citološke analize tijekom pretrage (engl. *rapid on site evaluation, ROSE*).

Kako se sve pretrage provode u TIVA-i, priprema bolesnika je u skladu s anesteziološkim smjernicama.<sup>23,24</sup> Prema klasifikaciji *American Society of Anesthesiology* – ASA klasifikaciji, ASA IV je apsolutna



SLIKA 2A. ULTRAZVUČNI NALAZ RADIJALNOG ULTRAZVUKA (RP-EBUS): KONCENTRIČNI PRIKAZ NODUSA PRIJE UZIMANJA DIJAGNOSTIČKIH UZORAKA

FIGURE 2A. THE CONCENTRIC SIGN OF THE LUNG NODULE IS CONFIRMED BY RADIAL ULTRASOUND (RP-EBUS) BEFORE TAKING DIAGNOSTIC SAMPLES

SLIKA 2B. EKSCENTRIČNI PRIKAZ NODUSA NEPOSREDNO UZ BRONH (R-EBUS)

FIGURE 2B. THE LUNG NODULE IMMEDIATELY ADJACENT TO THE BRONCHUS (ECCENTRIC RP-EBUS SIGN)

SLIKA 2C. PRIKAZ PLUĆNOG NODUSA (KONCENTRIČNI ULTRAZVUČNI NALAZ) I KRVNIH ŽILA (STRELICE)

FIGURE 2C. THE VIEW OF THE LUNG NODULE (CONCENTRIC RP-EBUS SIGN) AND BLOOD VESSELS (WHITE ARROWS)

kontraindikacija za pretragu, a ASA III relativna ovisno o prisutnim komorbiditetima. Dijagnostička bronhoskopija s uzimanjem uzoraka za patohistološku analizu (FB, CB) kontraindicirana je u sljedećim slučajevima: kombinirana antiagregacijska terapija (acetilsalicilna kiselina / klopidogrel) 4 – 5 dana prije planirane biopsije, niskomolekularni heparin (LMHW) do 12 h prije procedure, broj trombocita  $50.000/\text{mm}^3$  ili manje, INR 1,3 ili više vrijednosti, onkološka terapija; sunitinib, bevacizumab <4 tjedna prije dijagnostičke pretrage, kronična renalna insuficijencija (GFR <30 ml/min), jetrena insuficijencija praćena koagulacijskim poremećajem, kardijalna dekompenzacija i plućna hipertenzija (>55 mmHg u nalazu ultrazvuka srca). Monoterapija acetilsalicilnom kiselinom, NSAR u redovnoj kroničnoj terapiji ili granične vrijednosti plućne hipertenzije relativne su kontraindikacije.<sup>25,26</sup>

Podjela intenziteta krvarenja prema CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*): Gradus 1 (engl. *mild haemorrhage*) – blago krvarenje koje zahtijeva sukciju, s lokalnom aplikacijom adrenalina ili bez nje. Gradus 2 (engl. *moderate haemorrhage*) – umjereni simptomi, prolongirana inflacija balona bloker (>1 min). Gradus 3 (engl. *severe haemorrhage*) – značajno krvarenje koje zahtijeva hospitalizaciju, primjenu transfuzije ili kiruršku intervenciju. Gradus 4 i 5 znače vitalnu ugroženost bolesnika i smrt.<sup>5,28</sup> Prema istim kriterijima postproceduralni pneumotoraks podijeljen je u pet stupnjeva težine, pri čemu postavljanje torakalnog drena pripada Gradusu 3 i ubraja se u treću skupinu (engl. *severe pneumothorax*).

Retrospektivnu analizu podataka odobrilo je Etičko povjerenstvo ustanove u kojoj je rad proveden. Svi po-

stupci su provedeni u skladu s Deklaracijom iz Helsinkija 2000. godine te dopunama iz 2002. i 2004. godine.

### Statističke metode

Kategorički podatci su predstavljani apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Podatci su opisani aritmetičkom sredinom i rasponom. Za analizu podataka korišten je statistički program *MedCalc® Statistical Software version 22.023* (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2024).

### Rezultati

U periodu od kolovoza 2023. do srpnja 2024. u SB RCZ-u u 42 bolesnika s PPN-om promjera 8–40 mm indicirana je navigacijska bronhoskopija i kriobiopsija pomoću 1,1 fleksibilne kriosonde. Demografske karakteristike bolesnika prikazane su u [tablici 1](#).

Dijagnostička uspješnost od 91% (30/33 bolesnika) za intermedijarnu zonu (RCg) postignuta je kombinacijom IGB-a (VBN, UTB, RP-EBUS). U ovoj skupini bolesnika prosječna veličina nodusa bila je 24,6 mm. Biopički uzorci uzeti pomoću kriosonde, bez dodatnih konvencionalnih metoda, bili su dostatni za patohistološku analizu i molekularno testiranje kod 93% bolesnika. U bolesnika s lokalizacijom nodusa u vanjskoj trećini plućnog parenhima (ILCg) dijagnostička uspješnost za ovu skupinu bolesnika bila je 78% (7/9 bolesnika), prosječna veličina nodusa 12,2 mm i ekscentričan ultrazvučni nalaz radijalnog ultrazvuka u 56% bolesnika. Ostale karakteristike bolesnika (RCg,



TABLICA 1. RADIOLOŠKE I ULTRAZVUČNE KARAKTERISTIKE PERIFERNIH PLUĆNIH NODUSA

TABLE 1. RADIOLOGICAL AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF PERIPHERAL PULMONARY NODULES (PPNs)

Dijagnostičke procedure / Diagnostic procedure	RADIAL-CRYO (RCg)	ILLUMISITE-CRYO (ILCg)
Bolesnici / Patients, n	33	9
Podjela prema spolu (Ž/M) / Gender distribution (F/M), n	17/16	4/5
Prosječna dob (raspon godina) / Age mean (range)	68 (48-81)	65 (46-76)
Veličina PPNs u nalazu MSCT toraksa / Diameter of PPNs on CT scan (mm), mean (range)	24,6 (8-40 mm)	12,2 (8-18 mm)
Desni ili lijevi režanj gornji režanj / Lobar location, right or left upper lobe, n (%)	19 (58%)	5 (56%)
Karakteristike lezija / Character of lesions, n (%)		
Solidna / Solid	24 (73%)	6 (67%)
Djelomično solidne / Part-solid	7 (21%)	3 (33%)
GGO / Ground glass opacity	2 (6%)	-
Znak bronha / Bronchus sign, n (%)	25 (76%)	4 (44%)
R-EBUS ekscentrični nalaz / R-EBUS eccentric sign, adjacent to the bronchi, n (%)	9 (27%)	5 (56%)

Broj bolesnika / number (n), RCg (*Radial-Cryo group*): Za noduse u intermedijarnoj zoni plućnog parenhima korištena je kombinacija IGB / A combination of IGB (*image-guided bronchoscopy*) used for nodules in the intermediate zone of the lung parenchyma: VBN (*virtual bronchoscopic navigation*), UTB (*ultrathin bronchoscope*), RP-EBUS (*radial probe endobronchial ultrasound*). ILCg (*Illumisite Cryo group*): za noduse vanjske trećine plućnog parenhima korištena je DT-ENB / Navigational bronchoscopy DT-ENB (*electromagnetic navigational bronchoscopy with integrated digital tomography-synthesis*) ILLUMISITE™ Platform was used for nodes of the outer third of the lung parenchyma.

ILCg prikazane su u tablici 1, 2. Kod 24 bolesnika (57%) nodusi su lokalizirani u gornjim reznjevima pluća, u srednjem reznju kod četiri bolesnika, a u donjim reznjevima kod 14/42 bolesnika (33%).

Negativan nalaz u RCg zabilježen je kod 3/33 (9%) bolesnika. Nodus nije prikazan u dva bolesnika uslijed deformantnih promjena bronha i nemogućnosti pristupa novonastalom perifernom nodusu. Navedene promjene bronha posljedica su preboljele TB (jedan bolesnik) i stanja nakon lobektomije lijevoga donjeg reznja s atipičnom resekcijom anteriornog segmenta lijevoga gornjeg reznja (jedan bolesnik). Kod treće bolesnice nodus je prikazan, ali nije uzet adekvatan dijagnostički uzorak. Zbog umjerene hemoragije nakon prve biopsije kriosondom uzorkovanje je nastavljeno konvencionalnim metodama: citološkom punkcijom

TABLICA 2. DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE I REZULTATI KRIOBIOPSIJE (CB) KOD RAZLIČITIH METODA NAVIGACIJE  
TABLE 2. DIAGNOSTIC PROCEDURES AND CRYOBIOPSY (CB) RESULTS BY DIFFERENT NAVIGATIONAL METHODS

Dijagnostičke procedure / Diagnostic procedures	RADIAL-CRYO	ILLUMISITE-CRYO
Veličina uzorka / Sample size (mm), (range)	3-7	2-5
Broj biopsija / Biopsy number, n (range)	1-5	1-3
Vrijeme smrzavanja / Freezing time (s)	5-7	3-5
Vrijeme do prve biopsije / Time to first biopsy (min)	12±5	22±7
Dijagnostička uspješnost / Diagnostic yield, n (%)	30/33 (91%)	7/9 (78%)
Uzorci kriobiopsije bez drugih konvencionalnih metoda uzimanja uzoraka / CB samples without additional conventional methods (FB, TBNA, brushing), n (%)	28/30 (93%)	5/7 (71%)
EBUS-TBNA tijekom iste procedure / Concomitant EBUS, n (%)	9/33 (27%)	2/9 (22%)
Maligna etiologija / Malignant, n (%)	26/30 (87%)	4/7 (57%)
Adenokarcinom / Adenocarcinoma pulmonum, n	13	n=2
Planocelularni karcinom / Squamous cell carcinoma, n	9	n=1
Ostali / Others, n	4*	1**
Benigna etiologija / Benign, n (%)	4/30 (13%)	3/7 (43%)
Granulomatona upala / Granulomatous inflammation, n	2	2
Hamartom / Hamartoma, n	1	0
Benigna limfocitna ili neutrofilna infiltracija / Benign lymphocytic or neutrophilic infiltration, n	1	1

\* (NHL, metastatic colorectal cancer, prostate cancer metastasis)

\*\* (colon cancer metastasis)

iglom (engl. *transbronchial needle aspiration*, TBNA) i brisom bronha četkicom (BBČ), koje nisu potvrdile dijagnozu.

Negativan nalaz u ILCg zabilježen je kod 2/9 bolesnika (22%). U oba slučaja nodus nije potvrđen pomoću radijalnog ultrazvuka neposredno prije uzimanja dijagnostičkih uzoraka, bilo kao ekscentrični ili koncentrični ultrazvučni nalaz, unatoč adekvatnoj lokalizaciji PPN-a prema DT-ENB navigaciji (veličina nodusa <10 mm).

Svi bolesnici (RCg, ILCg) u kojih je potvrđena patohistološka dijagnoza PPN imali su pozitivan nalaz RP-EBUS neposredno prije uzimanja uzoraka za histološku analizu pomoću kriosonde, neovisno o modalitetu navigacije, ekscentričnom (16/37 bolesnika, 43%) ili koncentričnom ultrazvučnom nalazu (21/37 bolesnika, 57%).

U 89% svih bolesnika s potvrđenom dijagnozom (RCg, ILCg, 33/37 bolesnika) uzorci dobiveni kriobiopsijom bili su dostatni za patohistološku analizu i molekularno testiranje. U četiri bolesnika (11%) za konačnu dijagnozu korišteni su uzorci dobiveni konvencionalnim metodama TBNA, BBČ. Manje od tri bioptička uzorka kriosondom, što se smatralo indikacijom za dodatno korištenje konvencionalnih metoda, zabilježeno je kod biopsije na četvrtoj razini grananja bronha (izražena hrskavična struktura) ili zbog umjerenе hemoragije nakon uzimanja prvog uzorka. Kod dvoje bolesnika CB je indicirana zbog NGS-a (engl. *next generation sequencing*).

### Komplikacije

U 36/42 bolesnika (86%) nisu zabilježene komplikacije. Umjerenom krvarenje koje je zahtijevalo prolongirano korištenje endobronhalnog blokera i otpust iz bolnice nakon 24 sata opservacije, a bez drugih terapijskih postupaka, zabilježeno je kod četiri bolesnika. Svi bolesnici s umjerenim krvarenjem bili su u skupini RCg, dok je u skupini ILCg jedan bolesnik opserviran zbog parcijalnog pneumotoraksa uz spontanu reapsorpciju. Ukupno su komplikacije umjerenog stupnja prema CTCAE zabilježene u 5/42 bolesnika (12%). Nakon otpusta bolesnici nisu imali hemoptize, a kontrolni LDCT toraksa nakon dva dana pokazao je reapsorpciju intraalveolarne hemoragije > 50%. Pneumonija nije zabilježena. Svi bolesnici s umjerenom hemoragijom nakon otpusta primali su antibiotsku terapiju (ciprofloksacin tri bolesnika, levofloksacin jedan bolesnik). Kod jedne bolesnice RCg 1/42 (2%) zabilježeno je značajno krvarenje u bule emfizemom promijenjenoga plućnog parenhima desnoga gornjeg režnja, zbog čega je indicirana gornja lobektomija. U patohistološkom nalazu bioptičkog uzorka potvrđena je granulomatozna upala s kazeoznom nekrozom, nakon čega je uvedena ATL terapija.

### Rasprava

Kriobiopsija (CB) perifernih plućnih nodusa pomoću 1,1 fleksibilne kriosonde omogućila je patohistološku dijagnozu u 91% bolesnika (30/33 bolesnika, RCg) i 78% (7/9 bolesnika, ILCg). Rezultati su u skladu s podacima iz literature<sup>19,20,21</sup> uz napomenu da je odabir navigacijske bronhoskopije (IGB) u našem Centru (SB RCZ) temeljen na lokalizaciji nodusa (slike 1a, 1b), neovisno o njegovoj veličini (8 – 40 mm), pri-

sutnosti znaka bronha ili radiološkim karakteristikama nodusa.

Svi bolesnici u kojih je potvrđena patohistološka dijagnoza, 37/42 bolesnika (88%), imali su pozitivan nalaz RP-EBUS neposredno prije uzimanja uzoraka za histološku analizu pomoću kriosonde, neovisno o modalitetu navigacije, ekscentričnom ili koncentričnom ultrazvučnom nalazu (slike 2a, 2b).

U 89% svih bolesnika s potvrđenom dijagnozom (RCg, ILCg, 33/37 bolesnika) uzorci dobiveni kriobiopsijom bili su dostatni za patohistološku analizu i molekularno testiranje (za 11% bolesnika korišteni su uzorci dodatnih konvencionalnih metoda TBNA, BBČ). Kod dvoje bolesnika CB je indicirana zbog NGS-a (engl. *next generation sequencing*).

Od ukupno pet bolesnika u kojih nije potvrđena histološka dijagnoza nodusa, negativan nalaz radijalnog ultrazvuka imala su četiri bolesnika (80%), RCg (dva bolesnika) zbog izraženih deformantnih promjena bronha i otežanog pristupa ultrazvučnom sondom, ILCg (dva bolesnika) unatoč potvrđenoj lokalizaciji nodusa prema DT-ENB navigaciji (veličina nodusa < 10 mm).

Prema podacima iz objavljenih studija<sup>20,21</sup>, kao i našim rezultatima, uspješnost patohistološke dijagnoze PPNs endobronhalnim pristupom temelji se na:

- 1) odabiru primjerene IGB koja daje najbolje rezultate za određenu lokalizaciju nodusa;
- 2) pozitivnom nalazu RP-EBUS-a neposredno prije uzimanja dijagnostičkih uzoraka koji ima dvojaku vrijednost: a) potvrda pozitivnog nalaza IGB-a, b) precizna lokalizacija nodusa u odnosu na lumen bronha i ciljano pozicioniranje fleksibilne kriosonde prije uzimanja uzoraka.

Fleksibilna kriosonda 1,1 mm na taj način povećava točnost u slučaju ekscentričnog nalaza radijalnog ultrazvuka i veličine nodusa <15 mm. Osobitu važnost ima i mogućnost izbjegavanja biopsije tkiva uz vidljivu krvnu žilu (slika 2c), čime je značajno smanjena mogućnost komplikacija.

Prema našem iskustvu CB je sigurna dijagnostička metoda. Kod 86% bolesnika nisu zabilježene komplikacije, 5/42 bolesnika (12%) zadržano je na opservaciji 24 sata bez drugih medicinskih intervencija zbog umjerene postproceduralne hemoragije i parcijalnog pneumotoraksa uz spontanu reapsorpciju. Kod jedne bolesnice RCg 1/42 (2%) zabilježeno je značajno krvarenje u bule emfizemom promijenjenoga plućnog parenhima desnoga gornjeg režnja, zbog čega je indicirana gornja lobektomija. Bulozni emfizem je opisani rizični faktor za razvoj postproceduralnih komplikacija kao što su pneumotoraks i plućna hemoragija.<sup>29</sup> Navedeni sigurnosni profil dijagnostičke metode u skladu je s rezultatom metaanalize za kriobiopsiju PPNs, u

kojoj su komplikacije gradusa 3 prema CTCAE zabilježene kod 1,8% bolesnika.<sup>18</sup>

Kako mali postotak bolesnika ipak može razviti ozbiljne komplikacije koje zahtijevaju daljnju medicinsku intervenciju, kriobiopsiju je potrebno provoditi u kontroliranim uvjetima u centru koji je u mogućnosti zbrinuti nastale komplikacije. U slučaju biopsije *en-block* važno je preventivno korištenje endobronhalnog blokera nakon svake biopsije.

U SB RCZ-u bolesnicima su dostupne napredne metode navigacijske bronhoskopije, što je značajan doprinos sveobuhvatnoj visokoj razini dijagnostike i liječenja ranog stadija tumora pluća u RH.

### Zaključak

Kriobiopsija (CB) perifernih plućnih nodusa pomoću 1,1 fleksibilne kriosonde sigurna je metoda koja povećava dijagnostičku uspješnost različitih modaliteta navigacijske bronhoskopije. Svi bolesnici kod kojih je potvrđena patohistološka dijagnoza imali su pozitivan nalaz RP-EBUS neposredno prije uzimanja uzorka za histološku analizu, neovisno o modalitetu navigacije, ekscentričnom ili koncentričnom ultrazvučnom nalazu. Primjenom navigacijske bronhoskopije i kriobiopsije PPNs postignuta je visoka razina uspješne dijagnostike ranog stadija tumora pluća.

### INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

**KONCEPCIJA ILI NACRT RADA:** NPZ, HF, IN, SS, DS, IM

**PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA:** NPZ, MKI, SD, HF, IN, ZJ

**PISANJE PRVE VERZIJE RADA:** NPZ, HK

**KRITIČKA REVIZIJA:** NPZ, MKI, SS, DS, IM

### LITERATURA

- Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG i sur. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;S1556-0864(24)00079-0. doi: 10.1016/j.jtho.2024.02.011.
- Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J i sur. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* 2015;70(Suppl 2):ii1-ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
- Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, Larson M, Chan SH, King HA i sur. Implementation of lung cancer screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med.* 2017;177:399-406.
- Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR i sur. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22:249-274. doi: 10.6004/jncn.2204.0023.
- Herath S, Wong C, Dawkins P, Veale A, Yap E, Ing A i sur. Cryobiopsy with radial-endobronchial ultrasound (Cryo-Radial) has comparable diagnostic yield with higher safety in comparison with computed tomography-guided transthoracic biopsy for peripheral pulmonary lesions: an exploratory randomised study. *Intern Med J.* 2023;53:1390-9. doi: 10.1111/imj.15833.
- Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini EM, Centanni S i sur. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016;48:196-204. doi: 10.1183/13993003.00051-2016.
- Ali MS, Trick W, Mba BI, Mohanany D, Sethi J, Musani AI i sur. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017;22:443-53. doi: 10.1111/resp.12980.
- Oki M, Saka H, Ando M, Asano F, Kurimoto N, Miyazawa T i sur. Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:468-76. doi: 10.1164/rccm.201502-0205OC.
- Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, Bowling MR, Murgu SD, Khandhar SJ i sur. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: One-Year Results of the Prospective, Multicenter NAVIGATE Study. *J Thorac Oncol.* 2019;14:445-58. doi: 10.1016/j.jtho.2018.11.013.
- Chen AC, Pastis Jr NJ, Mahajan AK, Khandhar SJ, Simoff MJ, Silvestri GA i sur. Robotic Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: A Multicenter Pilot and Feasibility Study (BENEFIT). *Chest.* 2021;159(2):845-52. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2047.
- Avasara SK, Roller L, Katsis J, Chen H, Lentz RJ, Maldonado F i sur. Sight Unseen: Diagnostic Yield and Safety Outcomes of a Novel Multimodality Navigation Bronchoscopy Platform with Real-Time Target Acquisition. *Respiration.* 2022;101:166-73. doi: 10.1159/000518009.
- Low SW, Lentz RJ, Chen H, Katsis J, Aboudara MC, Maldonado F i sur. Shape-sensing robotic-assisted bronchoscopy vs digital tomosynthesis-corrected electromagnetic navigation bronchoscopy: a comparative cohort study of diagnostic performance. *Chest.* 2022;S0012-3692:04032-6. doi: 10.1016/j.chest.2022.10.019.
- Paez R, Lentz RJ, Salmon C, Siemann JK, Low SW, Maldonado F i sur. Robotic versus Electromagnetic Bronchoscopy for Pulmonary Lesion Assessment: the RELIANT pragmatic randomized trial. *Trials.* 2024;25:66. doi: 10.1186/s13063-023-07863-3.
- Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Meta analysis. *Am Thorac Soc.* 2016;13:1828-38. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-461SR.
- Schuhmann M, Bostanci K, Bugalho A, Warth A, Schnabel PA, Eberhardt R i sur. Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study. *Eur Resp J.* 2014;43:233-9. doi: 10.1183/09031936.00011313.



16. Arimura K, Kondo M, Nagashima Y, Kanzaki M, Kobayashi F, Tagaya E i sur. Comparison of tumor cell numbers and 22C3 PD-L1 expression between cryobiopsy and transbronchial biopsy with endobronchial ultrasonography-guide sheath for lung cancer. *Respir Res.* 2019;20:185. doi: 10.1186/s12931-019-1162-3.
17. Haentschel M, Boeckeler M, Ehab A, Wagner R, Spengler W, Hetzel J i sur. Cryobiopsy increases the EGFR detection rate in non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2020;141:56-63. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.12.008.
18. Sryma PB, Mittal S, Madan NK, Tiwari P, Hadda V, Madan K i sur. Efficacy of Radial Endobronchial Ultrasound (R-EBUS) guided transbronchial cryobiopsy for peripheral pulmonary lesions (PPLs): A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2023;29:50-64. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.006.
19. Kim SH, Mok J, Kim S, Yoo WH, Jo EJ, Eom JS i sur. Clinical outcomes of transbronchial cryobiopsy using a 1.1-mm diameter cryoprobe for peripheral lung lesions – A prospective pilot study. *Respir Med.* 2023;217:107338. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107338.
20. Zhang C, Xie F, Li R, Cui N, Herth FJF, Sun J. Robotic-assisted bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2024;15:505-12. doi: 10.1111/1759-7714.15229.
21. Benn BS, Gmehlin CG, Kurman JS, Doan J. Does transbronchial lung cryobiopsy improve diagnostic yield of digital tomography-synthesis-assisted electromagnetic navigation guided bronchoscopic biopsy of pulmonary nodules? A pilot study. *Respir Med.* 2022;202:106966. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106966.
22. Pritchett MA, Schampaert S, de Groot JAH, Schirmer CC, van der Bom I. Cone- beam CT with augmented fluoroscopy combined with electromagnetic navigation bronchoscopy for biopsy of pulmonary nodules. *Bronchol Interv Pulmonol.* 2018;25:274-82.
23. Patolia S, Farhat R, Subramaniam R. Bronchoscopy in intubated and non-intubated intensive care unit patients with respiratory failure. *J Thorac Dis.* 2021;13(8):5125-34. doi: 10.21037/jtd-19-3709.
24. Abdelmalak BB, Gildea TR, Doyle DJ. Anesthesia for bronchoscopy. *Curr Pharm Des.* 2012;18:6314–24. doi: 10.2174/138161212803832290.
25. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJF. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest.* 2006;129:734.
26. Bernasconi M, Koegelenberg CFN, Koutsokera A, Oagna A, Casutt A, Lovis A i sur. Iatrogenic bleeding during flexible bronchoscopy: risk factors, prophylactic measures and management. *Europ Resp J Open Res.* 2017;3:00084-2016. doi: 10.1183/23120541.00084-2016.
27. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Poletti V i sur. 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. *Respiration* 2018;95: 188-200.
28. Kho SS, Chan SK, Yong MC, Tie ST. Performance of transbronchial cryobiopsy in eccentrically and adjacently orientated radial endobronchial ultrasound lesions. *Europ Resp J Open Res.* 2019;5:00135-2019, doi: 10.1183/23120541.00135-2019.
29. Zhu J, Qu Y, Wang X, Jiang C, Mo J, Xi J i sur. Risk factors associated with pulmonary hemorrhage and hemoptysis following percutaneous CT-guided transthoracic lung core needle biopsy: a retrospective study of 1,090 cases. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(5):1008-20, doi: 10.21037/qims-19-1024.

