

**ARTÍCULO ORIGINAL**

Correlación de imágenes broncoscópicas con luz blanca y luz de banda estrecha con la histopatología

White light and NBI bronchoscopy correlation with histopathology

Melissa Betzaira Onofre-Borja,¹ Luis David Sánchez-Velázquez,² Benito Vargas-Abrego,² Raúl Cicero-Sabido,³ Carlos Núñez-Pérez Redondo.⁴

Resumen

Introducción: La broncoscopia es un procedimiento indispensable en el diagnóstico, estadiificación y seguimiento de las neoplasias primarias o metastásicas pulmonares. El diagnóstico temprano, mejora el pronóstico. Las dos nuevas tecnologías para el diagnóstico temprano más utilizadas actualmente son: la broncoscopia de autofluorescencia (BAF), y la broncoscopia con iluminación con luz de banda estrecha (LBE), o NBI (por sus siglas en Inglés, *Narrow Band Imaging*); esta última, resalta los cuatro cambios vasculares de angiogénesis en la mucosa respiratoria, que son característicos de la displasia, metaplasia, carcinoma *in situ* y carcinoma invasor. Estos cambios son: puntos vasculares, amputación de vasos, redes complejas de vasos tortuosos y asas vasculares, poco visibles con luz blanca.

Material y método: Para valorar nuestra capacidad para reconocerlos, diseñamos un estudio comparativo, prospectivo, observacional y descriptivo de casos consecutivos. Se realizó broncoscopia con luz blanca y LBE, en 14 pacientes con sospecha de cáncer en vías aéreas primario o metastásico, o antecedente de haberlo tenido. Los hallazgos broncoscópico se correlacionaron con el reporte histopatológico. Los sitios biopsiados fueron aquellos que mostraron cambios con LBE.

Resultados: Para la detección de neoplasia con luz blanca y LBE, la sensibilidad para ambos fue de 66.7, especificidad de 100, valor predictivo positivo de 100 y valor predictivo negativo de 91.7.

1 Curso de Posgrado de Alta Especialidad de Endoscopia Torácica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México.

2 Servicio de Neumología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México.

3 Investigador SNI, Profesor Titular de Curso de Posgrado de Alta Especialidad de Endoscopia Torácica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México.

4 Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax "Alejandro Celis", Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesor Adjunto del Curso de Posgrado de Alta Especialidad de Endoscopia Torácica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Carlos Núñez Pérez-Redondo. Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06320, México D.F., México. Correo electrónico: cnunezpr@prodigy.net.mx

Conclusiones: Los resultados muestran que somos capaces de reconocer los cambios vasculares con LBE de manera confiable. Confirmamos la utilidad de la broncoscopia con LBE para la detección de lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas, relacionados directamente al número de cambios vasculares; encontramos una correlación con los hallazgos empleando luz blanca.

Palabras clave: Luz de banda estrecha, detección temprana, cáncer pulmonar, angiogénesis, México.

Abstract

Introduction: Bronchoscopy is an essential tool for diagnosing, staging and follow-up of primary tumors of the lung or lung metastases. Early detection improves prognosis. Autofluorescence (AF) and narrow band image (NBI) are two of the most recently introduced technologies designed to detect early vascular changes in cancer by means of using different wavelengths of light through the bronchoscope. NBI enhances angiogenesis changes of airway mucosa, allowing the detection of pre-invasive lesions as squamous metaplasia, dysplasia and carcinoma in situ (CIS). Complex networks of tortuous vessels, dotted vessels, capillary loops and abrupt-ending vessels are feature changes suggestive of angiogenesis that could be detected only by NBI bronchoscopic examination.

Material and method: In order to assess our performance in recognizing these vascular changes; we designed a prospective, comparative, observational study of consecutive cases. Fourteen patients with suspected primary or metastatic lung cancer or with previously resected lung cancer underwent bronchoscopic examination with white light and NBI. Suspected lesions evidenced by white light and/or NBI were biopsied and diagnosis confirmed by histopathology analysis.

Results: Both white light and NBI showed a sensitivity of 66.7%, a specificity of 100%, and a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 91.7%.

Conclusions: Our results show that we could recognize early vascular changes suggestive of malignancy using NBI, stating the usefulness of this tool for the detection of premalignant and malignant lesions. White light and NBI resulted equal in sensitivity and specificity, and according to our results with NBI, the greater the number of vascular changes found, the greater the probability of malignancy.

Keywords: Narrow band imaging, early detection, lung cancer, angiogenesis, Mexico.

Introducción

La detección del cáncer broncogénico en etapas tempranas mejora significativamente las tasas de curación. El tratamiento quirúrgico sigue siendo la mejor alternativa. Sin embargo, únicamente el 10% de los casos de cáncer broncogénico en tráquea y bronquios son resecables, ya que con frecuencia, los síntomas aparecen tardíamente, son potencialmente

multifocales y las lesiones tempranas, son indetectables por tomografía.¹⁻³

Las nuevas tecnologías broncoscópicas para el diagnóstico temprano y estadificación que brindan una mayor precisión son: la broncoscopia con autofluorescencia (BAF) y las imágenes empleando luz de banda estrecha (LBE) o NBI (por sus siglas en inglés, *Narrow Band Imaging*), el ultrasonido endobronquial radial o lineal, la tomografía de coherencia óptica y la

microscopía confocal de fluorescencia y láser.⁴ Las dos primeras se emplean actualmente con mayor frecuencia en el diagnóstico temprano de cáncer broncogénico de localización central.

La obtención de imágenes broncoscópicas digitales ha mejorado con el empleo de focos de xenón, capaces de producir artificialmente la luz más blanca posible, los colores y detalles del área iluminada son más reales y definidos. Adicionalmente, el número de píxeles o celdas fotoeléctricas de las cámaras receptoras y monitores reproductores ha aumentado considerablemente, logrando imágenes de alta definición de grado médico que pueden ser manipuladas para resaltar detalles específicos.⁵

Todos los objetos fluorescen al ser estimulados apropiadamente, es decir, emiten luz sin elevar su temperatura. En el caso de la BAF, se emplea luz de 380 a 460 nm de longitud de onda. La mucosa bronquial sana refleja intensamente la luz verde y la mucosa displásica, o con carcinoma *in situ* color marrón oscuro, debido a mayor vascularidad y áreas de engrosamiento epitelial.⁶

La LBE utiliza filtros que producen dos diferentes longitudes de onda, luz azul (390 a 440 nm), que es absorbida por los capilares superficiales, y luz verde (530 a 550 nm), absorbida por la sangre de los vasos sanguíneos más profundos. Así, los finos capilares superficiales se observan en color café, mientras que la vasculatura profunda se observa de color verde-azul. Los cambios tempranos premalignos se acompañan de angiogénesis detectable con este tipo de iluminación. Es decir, la detección de sitios sospechosos se debe a los cambios vasculares angiogénicos más que a las alteraciones celulares. Con la LBE se resaltan los cambios de la vasculatura en formación.⁷ Estos cambios permiten elegir mejor los sitios para toma de biopsia y precisar con mayor exactitud los límites de la lesión.⁷⁻⁹ Shibuya y colaboradores clasificaron los hallazgos angiogénicos en cuatro patrones vasculares que son: puntos vasculares, redes vasculares complejas de vasos tortuosos, amputación y asas vasculares.⁶

En 2009, Herth y colaboradores⁸ mencionan que la combinación de BAF y LBE no incrementa el rendimiento diagnóstico de manera significativa y en caso de realizarlas, la secuencia con la que se haga no impacta los resultados. Reportan una sensibilidad de 0.18 con luz blanca y una especificidad de 0.88, y la sensibilidad relativa (comparada con la luz blanca) para BAF y LBE de 3.7 ($p=0.005$) y 3.0 ($p=0.03$), respectivamente. La especificidad relativa para BAF

y LBE de 0.5 ($p<0.001$) y 1.0 ($p=0.72$), respectivamente.

Si bien, los resultados pueden mejorarse utilizando ambas tecnologías, su empleo rutinario es cuestionable, ya que se requiere equipo adicional, particularmente con la BAF y el tiempo de observación, y los costos aumentan considerablemente.¹⁰ Reportes recientes, proponen mejoras en el análisis de las imágenes mediante la segmentación de color por computadora, alta magnificación y el empleo de filtros de luz más específicos como el NBI-B1, con el propósito de discriminar entre los diversos grados de displasia y la mucosa normal.¹¹

El objetivo principal del presente estudio es determinar nuestra capacidad para reconocer los cuatro patrones vasculares, y analizar la correlación de los hallazgos de fibrobroncoscopia con LB y LBE, con el resultado histopatológico en casos sospechosos de cáncer pulmonar.

Material y métodos

Diseño: Estudio comparativo, prospectivo, observacional, descriptivo de casos consecutivos.

Sitio: Unidad de Broncoscopia del Servicio de Neumología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Periodo: 1° de marzo de 2010 al 1° de noviembre de 2011.

Población: Adultos mayores de 18 años con indicación de fibrobroncoscopia.

Criterios de inclusión: Sospecha clínica y/o radiológica de cáncer laríngeo, broncopulmonar o de metástasis endobronquiales y pulmonares. Pacientes en estudio de seguimiento después de tratamiento quirúrgico.

Procedimiento: Previo consentimiento informado, se administró anestesia local con o sin sedación, la exploración se realizó con LB y LBE de forma alterna de acuerdo a los hallazgos, se utilizaron videobroncoscopios (Olympus®, EVIS EXERA II BF-Q180 O BF-1T180, video procesador CV-180, fuente de luz CLV180 y monitor HD grado médico LCD OEV-191H, Olympus Japón). Todas las evaluaciones de la vía aérea fueron realizadas en cada paciente al menos por dos neumólogos intervencionistas. Durante la iluminación con LBE, la punta del broncoscopio se mantuvo cerca de la lesión, a una distancia un poco mayor a la mínima de enfoque (3 mm). Los sitios elegidos para las biopsias con pinza, se iluminaron previamente de manera alterna con LB y LBE,

además se anotaron las características con cada tipo de luz y se grabaron las imágenes en video y fotografía. En la revisión posterior de las imágenes, participaron todos los miembros del equipo de endoscopistas, no se hicieron observaciones o cambios al reporte inicial.

Evaluación de la mucosa (LB): La descripción de la broncoscopia con LB se basó en la clasificación de Ikeda.¹²

- Mucosa normal.
- Mucosa anormal. Cuando se encontró un solo cambio directo de cáncer o de infiltración: vasos ingurgitados, irregularidad de la mucosa, borramiento de los cartílagos. O un cambio indirecto de cáncer como estenosis, edema y enrojecimiento de la mucosa.
- Mucosa infiltrada. Más de un cambio directa o indirectamente asociado a cáncer.
- Tumor endobronquial. Cualquier masa tumoral, se evitó tomar biopsias de áreas con necrosis.

Evaluación de los cambios vasculares de la mucosa con LBE: Se utilizó la clasificación de Shibuya de los patrones vasculares:⁶

- Asas capilares.
- Puntos vasculares.
- Redes vasculares complejas de vasos tortuosos.
- Amputación vascular.

Finalmente, se realizó un reporte de la broncoscopia por escrito y gráfico de los hallazgos con LBE y LB de los sitios biopsiados, y se enviaron las muestras a estudio histopatológico indicando únicamente el sitio de la toma, se evitó anotar las características visuales

» **Tabla 1.** Pacientes candidatos a fibrobroncoscopia (n=14).

No.	Sexo y edad	Indicación de fibrobroncoscopia
1	M/79	Sospecha de cáncer pulmonar
2	M/54	Antecedente de cáncer laríngeo
3	M/52	Sospecha de cáncer pulmonar
4	F/40	Sospecha de cáncer pulmonar
5	F/73	Antecedente de cáncer tiroideo
6	M/50	Antecedente de cáncer tiroideo
7	M/28	Sospecha de cáncer pulmonar
8	M/58	Sospecha de cáncer pulmonar
9	M/64	Sospecha de metástasis pulmonares
10	M/52	Sospecha de cáncer pulmonar
11	M/35	Antecedente de cáncer pulmonar
12	F/76	Sospecha de tumor nasofaríngeo
13	F/46	Antecedente de cáncer pulmonar
14	M/61	Sospecha de cáncer pulmonar

M: masculino; F: femenino.

de la mucosa para “cegar” al patólogo. Los especímenes de biopsia fueron incluidos en formalina al 10%, embebidos en parafina y teñidos con hematoxilina & eosina para estudio histopatológico. Los diagnósticos se establecieron de acuerdo a los Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigentes.

Variables: Demográficas (edad, sexo); clínicas (diagnóstico clínico); broncoscópicas con LB: (mucosa normal, anormal, infiltrada o tumor endobronquial); con LBE: (asas vasculares, puntos vasculares, redes vasculares complejas de vasos tortuosos y amputación vascular); resultados de anatomía patológica de las biopsias.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva (media aritmética, desviación estándar DE, proporciones) y estadística inferencial (prueba exacta de Fisher), considerando significativo un valor de $p < 0.05$. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo del estudio con LB y con LBE. Paquete estadístico SPSS versión 11 (SPSS, Chicago, Ill).

Resultados

Se incluyeron 14 pacientes (cuatro mujeres y 10 hombres), con una edad promedio de 54.9 ± 15.1 años,

» **Tabla 2.** Hallazgos broncoscópicos.

No.	Hallazgos
1	Tumor multilobulado en bronquio principal izquierdo
2	Tumor en tráquea con invasión a laringe
3	Tumor laríngeo rodeado de mucosa de aspecto infiltrado
4	Mucosa infiltrada, irregular y enrojecida en lóbulo superior derecho
5	Tumor traqueal y mucosa infiltrada, cartílagos borrosos y vasos tortuosos
6	Tumor traqueal rodeado de mucosa edematizada
7	Tumor y compresión extrínseca del lóbulo superior derecho, mucosa irregular
8	Mucosa infiltrada, irregular, cartílagos borrosos, vasos tortuosos en bronquio intermediario
9	Tumor con zonas de necrosis en bronquio principal izquierdo
10	Tumor traqueal en tercio medio de tráquea con necrosis y mucosa irregular
11	Muñón de bronquio principal izquierdo, antecedente de resección de tumor carcinoide atípico
12	Nasofaringe con mucosa enrojecida y vasos tortuosos
13	Muñón de lóbulo superior izquierdo, antecedente de resección de tumor carcinoide típico
14	Mucosa infiltrada, irregular, enrojecida, cartílagos borrosos y vasos tortuosos en el lóbulo superior derecho

rango 28-79 años. Las indicaciones de fibrobroncoscopia se muestran en la **Tabla 1**.

Los hallazgos broncoscópicos se presentan en la **Tabla 2**. Algunos casos tuvieron más de una lesión. Los hallazgos, de acuerdo a las clasificaciones de Ikeda y Shibuya y el reporte histopatológico, se muestran en la **Tabla 3**.

Con LB se encontraron: mucosa infiltrada 12 casos, tumor visible en la luz de la vía aérea ocho casos, mucosa anormal ocho casos y mucosa normal dos casos. Con la LBE, los cambios vasculares encontrados por frecuencia fueron: asas y redes vasculares complejas de vasos tortuosos en 11 casos, amputación en seis y puntos vasculares en dos, así como en dos casos no se encontró ningún patrón vascular (**Tabla 3**).

A todos se les realizaron dos o más biopsias con pinza. Cuando se encontró tumor, se tomó biopsia del sitio que mostrara uno o más cambios vasculares con LBE, y de la mucosa circundante con o sin cambios vasculares.

En 11 casos (78.6%) el diagnóstico histopatológico fue de malignidad, dentro de los cuales siete de origen broncogénico: carcinoma epidermoide tres, células pequeñas dos y adenocarcinoma dos, en los restantes cuatro, dos metástasis de tiroides, un tumor laríngeo y un linfoma de nasofaringe. En los tres casos en que no

se detectó malignidad (21%), se reportó inflamación aguda con o sin bronquitis crónica (**Tabla 3**).

De los tres pacientes cuyas biopsias fueron negativas para cáncer, sólo en uno de ellos se detectaron asas vasculares cuando se usó LBE, en cambio de los 11 pacientes que tuvieron biopsia positiva para cáncer, en todos se observaron dos o más cambios vasculares con LBE, y en dos de ellos, los cuatro cambios vasculares característicos de neoplasia.

En ocho pacientes (57%) de los casos, se encontró tumor endobronquial y en 12 casos (85.7%) se observaron dos o más datos directos de infiltración tumoral de la mucosa bronquial cuando se usó LB, y al utilizar LBE se identificaron cambios vasculares en 11 casos (**Tabla 3**). Cabe señalar, que los casos con tumor endobronquial también tenían cambios directos de neoplasias en la mucosa del tumor y de la mucosa circundante. En dos casos con tumor en laringe, en las biopsias de la mucosa circundante se encontró carcinoma *in situ*. En estos casos, el tumor fue biopsiado en los sitios en que se encontraron los cuatro cambios vasculares con LBE (**Figuras 1 y 2**).

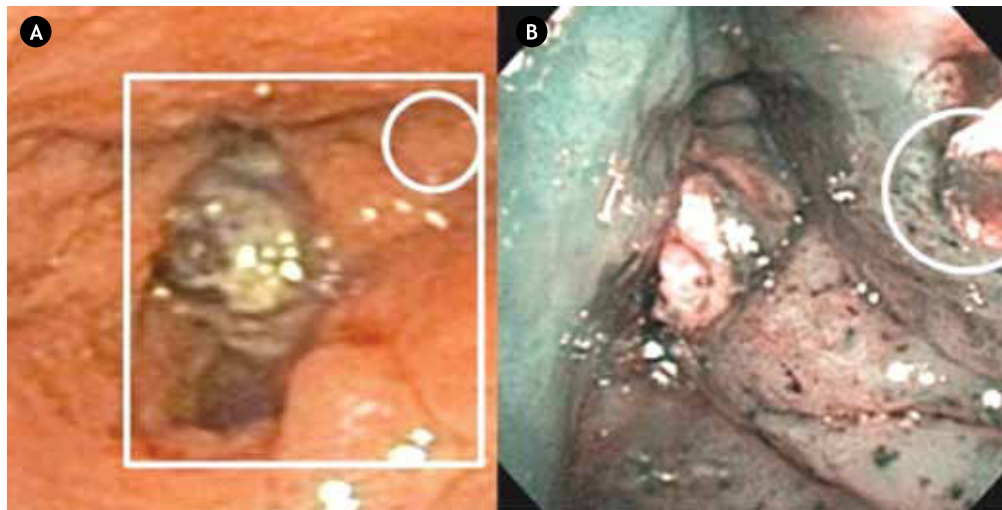
Para la detección de neoplasia para los dos procedimientos, LB y LBE, los resultados fueron los mismos: sensibilidad 66.7, especificidad 100, valor predictivo positivo 100 y valor predictivo negativo 91.7.

» **Tabla 3.** Hallazgos broncoscópicos y reporte histopatológico.

No.	Luz blanca				Luz de banda estrecha				Reporte histopatológico
	TE	MN	MA	MI	P	T	AM	AS	
1	+			+		+		+	Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
2	+		+	+	+	+	+	+	Carcinoma <i>in situ</i> , displasia moderada
3	+			+	+	+	+	+	Carcinoma epidermoide de células grandes no queratinizante, y carcinoma <i>in situ</i>
4			+	+					Inflamación aguda y crónica inespecífica
5	+			+		+		+	Metástasis de cáncer papilar de tiroides
6	+		+	+		+		+	Metástasis de cáncer papilar de tiroides
7	+			+		+	+	+	Carcinoma de células pequeñas
8			+	+		+		+	Adenocarcinoma
9	+		+	+		+		+	Carcinoma epidermoide queratinizante
10	+		+	+		+	+	+	Carcinoma epidermoide no queratinizante
11		+						+	Inflamación crónica inespecífica
12			+	+		+	+		Linfoma de células T angiocéntrico
13		+							Inflamación crónica inespecífica
14			+	+		+	+	+	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado

TE: tumor endobronquial; MN: mucosa normal; MA: mucosa anormal; MI: mucosa infiltrada; P: puntos vasculares; T: redes vasculares complejas de vasos tortuosos; AM: amputación vascular; AS: asas vasculares.

» **Figura 1. A)** Con luz blanca, tumor en laringe necrosado parcialmente, mucosa de aspecto infiltrado. El recuadro corresponde a la zona iluminada con LBE en B y el círculo el sitio biopsiado. **B)** Con LBE se aprecian los cuatro cambios vasculares, se ve la pinza de biopsia en el momento de tomar la muestra. Reporte de patología: carcinoma *in situ* con áreas de lesión proliferativa.



» Discusión

El reporte de esta experiencia obedece a que en México, el empleo de LBE en la exploración de la vía aérea es relativamente reciente.

Para quienes empiezan a utilizar LBE para el diagnóstico temprano de cáncer pulmonar, un factor limitante es el hecho de no contar con una prueba diagnóstica que sea el “estándar de oro” para detección de lesiones pre-neoplásicas. Por ello, en el presente estudio no se le envió al patólogo la información habitual de los hallazgos de la fibrobroncoscopia.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían diagnóstico de cáncer en la luz de la vía aérea o una alta sospecha de padecerlo. Si bien, este estudio tiene limitaciones por el número de muestras, y la selección de pacientes le imprime un cierto sesgo, es posible inferir que a mayor cantidad de cambios vasculares, mayor probabilidad de encontrar resultados positivos para malignidad. La selección de casos no influye significativamente en el resultado, porque el objetivo principal era el reconocimiento de los cambios vasculares neoplásicos con LBE. Los resultados obtenidos muestran que, podemos reconocer estos cambios de manera confiable.

Sugerimos que la documentación gráfica de los hallazgos con LBE de los sitios biopsiados y la correlación con su reporte histopatológico, es esencial para unificar los criterios de observación y enseñanza.

Los resultados obtenidos estimulan a realizar estudios que cuenten con un grupo control de pacientes sin sospecha de cáncer, e incluir aquellos de alto riesgo para cáncer pulmonar como paso previo a formalizar un protocolo de detección temprana de cáncer broncogénico con LBE.

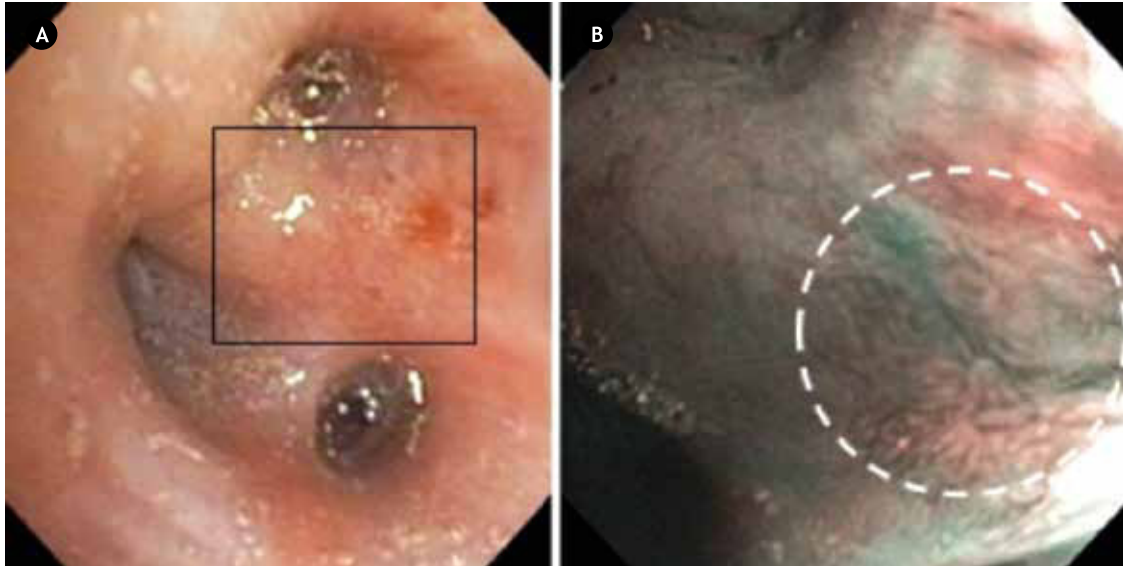
Se recomienda optimizar la distancia de la punta del broncoscopio y la superficie de la mucosa, cuando se utilice LBE para obtener mejores resultados. Las imágenes obtenidas y grabadas durante la realización de este estudio, constituyen un valioso material de archivo para la docencia en el entrenamiento formal en broncoscopia.

» Conclusiones

El presente estudio confirma que en nuestro medio, es posible reconocer de manera confiable los cambios vasculares neoplásicos tempranos mediante la broncoscopia con LBE.

El diseño del estudio permitió confirmar la utilidad de la fibrobroncoscopia con LBE. También se corroboró la correlación entre los hallazgos con LB y con LBE. En presencia de tumor, los cambios con LBE y LB correlacionaron con el reporte de patología. También se apreció una correlación directa entre el número de cambios vasculares y la posibilidad de que correspondan a una neoplasia o lesión pre-invasora. Finalmente, el empleo de la LBE en

- » **Figura 2. A)** Con luz blanca: mucosa infiltrada en carina entre segmentos uno y tres derechos ensanchados. El recuadro señala el área iluminada con LBE y en círculo, el sitio de las biopsias. **B)** Con LBE son evidentes complejas redes vasculares de vasos tortuosos, asas vasculares y amputación. Diagnóstico histopatológico: carcinoma indiferenciado de células pequeñas.



bronoscopia, es útil para seleccionar con precisión los mejores sitios para la toma de biopsias.

» Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

» Financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Yasufuku K. Early Diagnosis of Lung Cancer. *Clin Chest Med* 2010;31:39-47.
2. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, et al. Survival in early stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:466-472.
3. Mc Williams A, Lam B, Sutedja T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment. *Eur Respir J* 2009;33:656-665.
4. El-Bayoumi E, Silvestri GA. Bronchoscopy for the diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2008;29:261-270.
5. Haussinger K, Becker H, Stanzel F. Autofluorescence Bronchoscopy with White Light Bronchoscopy Compared with White Light Bronchoscopy Alone for the Detection of Precancerous Lesions: a European randomised controlled multi-centre trial. *Thorax* 2005;60:496-503.
6. Shibuya K, Nakajima T, Yasufuku K, et al. Narrow Band Imaging with High Resolution Bronchovideoscopy: a New Approach to Visualize Angiogenesis in Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Eur Respir J* 2006;28(Suppl 50):601s.
7. Nguyen PT, Salvado O, Masters IB, et al. Combining Autofluorescence and Narrow Band Imaging With Image Analysis in the Evaluation of Preneoplastic Lesions in the Bronchus and Larynx. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2010;17:109-116.
8. Herth F, Heberhardt R, Anantham D, et al. Narrow-Band Imaging Bronchoscopy Increases the Specificity of Bronchoscopic Early Lung Cancer Detection. *J Thorac Oncol* 2009;4:1060-1065.
9. Vincent BG, Fraig M, Silvestri GA. A Pilot Study of Narrow-Band Imaging Compared to White Light Bronchoscopy for Evaluation of Normal Airways and Premalignant and Malignant Airways Disease. *Chest* 2007;131:1794-1799.
10. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, et al. High Magnification Bronchovideoscopy Combined with Narrow Band Imaging Could Detect Capillary Loops of Angiogenic Squamous Dysplasia in Heavy Smokers at High Risk for Lung Cancer. *Thorax* 2003;58:989-995.
11. Pyng Lee. Optical Diagnosis for Preneoplasia, the Search Continues. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2010;17(2):101-102.
12. Ikeda S. *Atlas of Flexible Bronchofiberoscopy* 1974. Tokio Baltimore and London: Ed. University Park Press; 1974. p. 81-87.