

Emne: Endoskopiske modaliteter ved udredning af perifere lungeforandringer	Dato: 12-06-2025 Dato for revision: 12-06-2027	Retningslinje nummer: 2 Sider:
Udarbejdet af: Arman Arshad, Rana Bibi, Rafi Nessar, Søren Helbo Skaarup, Amanda Dandanell Juul		

1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

Lungekræft er ifølge Kræftens Bekæmpelse blandt den nu mest forekommende kræfttype i Danmark. Sygdommen bliver årligt diagnosticeret hos omkring 5.000 personer i Danmark, og under 30 % overlever 5 år efter diagnosen. Den dårlige overlevelse skyldes alvorligheden af sygdommen i kombination med at diagnosen oftest stilles i fremskredet stadium, hvor helbredelse ikke er mulig. Den nye lungekræftpakke fra 2018 fra Sundhedsstyrelsen har medført, at adgangen til CT-skanninger øges ganske markant i disse år. Dette medfører, at antallet af fundne lungeinfiltrater, som kræver udredning eller opfølgning, er i hastig stigning.

Udredning af patienter mistænkt for lungekræft foretages ved en række diagnostiske undersøgelser. Lungekræftudredning er udfordrende med stigende krav om udredning af små og perifert beliggende noduli, som identificeres i forbindelse med de stigende antal CT-skanninger, som udføres i disse år. Mange af disse patienter bliver ofte udsat for langvarige og belastende udredningsforløb, da de små forandringer kan være vanskelig at opnå diagnose på ved konventionel bronkoskopi, hvor den diagnostiske sensitivitet for små perifere infiltrater traditionelt har været meget lav.

Hvis det ikke lykkes at opnå histopatologisk afklaring, kan det blive nødvendigt, at patienten i stedet henvises til diagnostisk VATS i generel anæstesi for at få stillet diagnosen. Mange patienter kan ikke tåle dette grundet dårlig lungefunktion eller andre konkurrerende sygdomme. Andre invasive modaliteter som røntgen- eller CT-vejledt transtorakal biopsi har høj diagnostisk sensitivitet (92-94 %), men indebærer også en forholdsvis høj risiko for komplikationer som blødning eller pneumothorax (20-40 %), hvilket kan medføre efterfølgende indlæggelse til observation hvor drænbehandling kan blive nødvendig. Risikoen for livstruende komplikationer er dog lav, og er relateret til risikoen for fatal blødning eller luftemboli. På centre med høj aktivitet og proceduren holdt på få hænder er mortalitetsrisikoen meget lav.

Den demografiske udvikling i Danmark vil i fremtiden medføre, at der i 2040 vil være næsten 500.000 80-årige mod knap 340.000 i dag (en stigning på 47 %). Disse ældre patienter vil

være mere skrøbelige, vil have flere konkurrerende sygdomme og vil have en øget forekomst af kræftsygdomme herunder også lungekræft. Samtidig med at der skannes flere patienter, og der påvises flere lungeforandringer, vil der i fremtiden være et stort behov for at kunne stille en præcis og sikker diagnose for at kunne tilbyde en helbredende behandling. Da dødeligheden for lungekræft er stor, er det fundamentalt vigtigt, at diagnosen stilles så tidligt som muligt, så overlevelsen øges. Desuden er det muligt, at der i fremtiden indføres lungekræftscreening i Danmark, hvilket også vil bevirke, at der vil være et stort behov for at kunne udrede små forandringer i lungerne på en sikker og skånsom måde.

Der er udviklet flere endoskopiske modaliteter, som har til formål at guide bronkoskopøren til de perifere lungeforandringer, således at den diagnostiske sensitivitet kan øges.

1.2 EPIDEMIOLOGI OG ÆTIOLOGI

Den eksakte incidens af perifere lungenoduli hos den generelle population er ikke kendt. Lungecancer screeningsstudier hos rygere med forhøjet malignitetsrisiko har rapporteret en prævalens på op til 50 %, mens andre CT-studier hos den generelle population har vist en forekomst af incidentale noduli på op til 31 %. Incidensen af påviste lungenoduli ved CT-skanning må formodes at stige i fremtiden grundet de stigende antal CT-skanninger, som udføres hvert år. Nyere generationer af CT-skannere er desuden i stand til at detektere endog meget små lungeforandringer, hvorfor disse forhold samlet set vil medføre et stigende behov for at gøre brug af billeddiagnostiske modaliteter til at opnå histologisk / cytologisk vævsudtagning fra sådanne forandringer.

En perifer lungenodulus er karakteriseret ved at være under 30 mm, og kan opdeles i solid eller subsolid, hvor sidstnævnte atter kan rubriceres som værende enten en matglasnodulus eller delvis solid nodulus (se [DLS / DLCC-retningslinje vedr. praktisk håndtering af noduli](#)).

1.3 ENDOSKOPISE MODALITETER OG UDREDNING

Der eksisterer flere billeddiagnostiske modaliteter, som kan assistere bronkoskopøren til at lokalisere perifere lungeinfiltrater. Ofte er disse

modaliteter centraliseret til centre med den nødvendige ekspertise, og kræver den nødvendige oplæring og træning at mestre. Den diagnostiske sensitivitet varierer i studier fra 44-88 %, og afhænger af mange faktorer såsom størrelse af forandringen, lokalisering og tilstedeværelse af "bronchus sign" på CT-skanningen, biopsiteknik, lokal ekspertise, adgang til udstyr og mulighed for kombination af flere modaliteter.

1.3.1 Radial endobronkial ultralyd (R-EBUS):

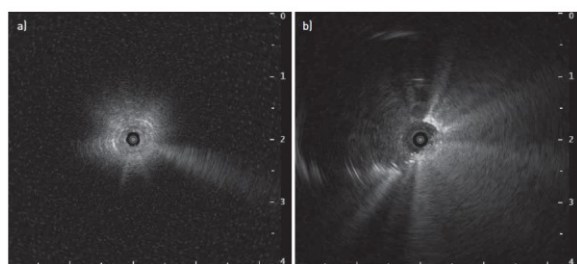
Radial EBUS kan benyttes til at lokalisere og vurdere perifere pulmonale læsioner. Disse såkaldte miniprober fås i forskellige størrelser med en udvendig diameter på 1,4 eller 1,9 mm (Olympus, Tokyo, Japan) eller 1,7 mm (Fujinon, Tokyo, Japan). Den mest almindeligt anvendte ultralydsfrekvens er 20 MHz, som giver høj opløsning og muliggør detaljeret billeddannelse af de indre strukturer af perifere lungelæsioner. Minisonden drives af en "driving unit".



Billede 1: "Driving unit"

Ved brug af den tynde radial ultralydssonde under bronkoskopi, udsendes ultralydsbølger mens sonden roterer (360°), og der opnås et billede af returbølgerne, således at der frembringes et kortakset billede af bronchus og omgivende strukturer. Da 20 MHz-sonden har en relativt høj frekvens, har sonden en høj opløsning, men indtrængningsafstanden er kort. Observationsområdet er inden for 1 cm fra radius omkring sonden.

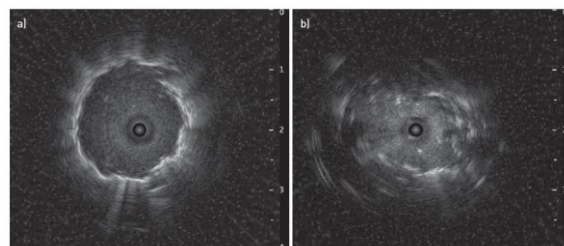
Ved normalt, ventileret og luftfyldt lungeparenkym vil alle ultralydsbølger blive reflekteret, og miniproben producerer et snestormslignende "white-out" ultralydsbillede (figur 1a), selv når læsionen er tæt på spidsen af sonden, men adskilt af et lille mellemliggende luftlag. Hvis læsionen kan nås endobronkialt, og spidsen kan placeres i eller ved siden af læsionen, vil billedet ændre sig (figur 1b).



Figur 1a: "white-out" ultralydsbillede og figure

1b excentrisk tumorslagskygge

Solide tumorer kan normalt tydeligt skelnes mod det normale lungevæv ved en lys kant. Det sonomorfologiske billede af en tumor fremstår gråt og for det meste homogent (figur 2a), selvom nekrotiske områder og kar kan ses som omskrevne sorte områder. Ydermere bør eksistensen af en kontinuerlig hyperechoisk margin og fravær af et lineært diskret luftbronkogram give anledning til at mistænke malignitet. I modsætning hertil har ultralydsbilleder af inflammatorisk væv eller atelektase et heterogent udseende, forårsaget af de forskellige strukturer i lungen. Små bronkier, der indeholder fanget luft, er synlige som skarpe, hvide ekkopletter. De væskefyldte områder ser mørke ud, og kanterne er lidt slørede (figur 2b).



Figur 2a: koncentrisk slagskygge og figur 2b: heterogen slagskygge

Hos patienter med en subsolid lungeforandring (matglasnodulus eller delvis solid nodulus) kan ultralydsbilledet imidlertid have et udseende svarende til inflammatorisk væv, og det er ofte vanskeligt at skelne mellem det klassiske benigne og ondartede udseende.

Selvom brugen af radiale miniprober i den perifere lunge teknisk er ligetil, kan det ofte være svært at fortolke resultaterne. Væske fremstilles sort ultrasonografisk, men Dopplerfunktionen er ikke tilgængelig i den radiale ultralydsprobe til at skelne mellem nekrotiske områder og kar. Her kan der i stedet forsøges kortlægning af strukturens forløb eller lede efter arteriel vaskulær pulsation. Indespærret luft fører til skarpe, hvide pletter med et "komethaletegn" bagved, som ikke må forveksles med forkalkninger. Enhver kraftig refleksion vil skabe gentagne ekkoeer, der kan genkendes på deres ensartede intervalafstand.

Miniproben er en fleksibel probe, som kan føres ind i de relevante subsegmentære bronkier, hvor der er mistanke om, at læsionen er lokaliseret. Dette kan være svært, når sonden skal bøjes. Derudover skal overdreven friktion undgås for at beskytte transduceren og den forbindelse drivledning mod beskadigelse. En vandfyldt ballon over transduceren er normalt ikke nødvendig i den perifere lunge. Læsionen er nået, når ultralydsbilledet viser en solid rund eller oval læsion (figur 2a). Desværre kan biopsierne ikke tages under visuel kontrol i realtid. Miniproben skal fjernes, før der indføres et biopsiværktøj i arbejdskanalen. Vanskeligheden ved derefter at skulle navigere tilbage til læsionen kan reduceres ved at bruge en sheath og / eller

lade sig vejlede af et fluoroskop (gennemlysning).

Når læsionen er lokaliseret ved hjælp af radial EBUS, er transbronkial biopsitagning med en tang den mest almindelige prøvetagningsteknik. Det diagnostiske udbytte afhænger af størrelsen og synligheden af læsionen ved ultralydsbilledet. Mindre noduli er sværere at nå, men udbyttet vil være højere, hvis en bronchus fører direkte til læsionen, og sondens kan placeres i læsionen. Der kan dog anvendes alternative eller yderligere biopsiværktøjer. Supplerende brug af nål (TBNA) eller et tyndt aspirationskater kan øge det diagnostiske udbytte. Dette gælder især, hvis miniproben kun kan placeres ved siden af, men ikke direkte inde i tumor. Kryoprober benyttes normalt til at tage endo- eller transbronkiale biopsier til diagnostik af endobronkiale tumorer eller diffus interstitiel lungesygdom, men disse prober er også effektive til at tage prøver af perifere lungeinfiltrater. Fordelen ved kryobiopsier er den ofte større størrelse af prøverne, bedre bevaret histologisk arkitektur med færre knusningsartefakter og mulighed for at opnå væv fra den anden side af bronkialvæggen i den førende bronchus. Brugen af den lille kryoprobe (1,1 mm) har i foreløbige studier ikke vist en øget blødningsrisiko sammenlignet med tangbiopsier. Bronkoskopet behøves heller fjernet helt med kryoprobe og den tilhørende vævsprøve, såfremt der benyttes en sheath i arbejdskanalen. Uden brug af sheath skal bronkoskopet fjernes helt med kryoproben og den vedhæftede prøve, hvilket derefter kræver gentagen navigation mod læsionen. De større biopsier indebærer også en større blødningsrisiko end konventionel bioptering med tang.

I øjeblikket er tre forskellige teknikker til sampling fra en given læsion ved radial EBUS tilgængelige:

Den første er at tage biopsier "blindt" fra det samme subsegment efter at have påvist læsionen og fjernet ultralydsproben. Den anden tilgang er at bruge fluoroskopi til at dirigere miniproben til læsionen, og til at kontrollere, at biopsiværktøjet er i samme position, som ultralydsproben var på tidspunktet for det ultrasonografiske billede (slagskyggen), før der derefter tages biopsier. Den tredje og mest almindelige teknik involverer fremføring af ultralydsproben inde i en plastiksheath, der bruges som en forlænget arbejdskanal. Proben indsættes således i et lille kateter, og begge føres sammen gennem bronkoskopets arbejdskanal til den perifere lunge. Miniproben fjernes efter at have nået læsionen, hvorimod sheaten efterlades tæt på eller inden for læsionen. Det er derefter muligt at introducere forskellige biopsiværktøjer gennem sheaten direkte til området af interesse. Denne teknik kan også bruges til at diagnosticere perifere lungelæsioner, der ikke er synlige ved fluoroskopi, eller som er < 15-20 mm.

Radial EBUS er et sikkert og relativt præcist værktøj til undersøgelse af perifere lungelæsioner, hvilket øger sandsynligheden for at opnå

en diagnose, og mindsker behovet for kirurgisk biopsi eller transtorakal nålebiopsi.

Kombination af radial EBUS med andre navigationsteknikker (f.eks. robotassisterede bronkoscopisystemer eller segmentation og efterfølgende augmented fluoroskopi ved fx cone beam CT) kan yderligere forbedre den diagnostiske nøjagtighed for perifere pulmonale læsioner. Den diagnostiske sensitivitet ved sampling med radial EBUS varierer fra 58-88 %. Den store variation i de rapporterede data skyldes studierne heterogene designs med store metodologiske forskelle, fx om radial EBUS er blevet kombineret med andre navigeringsmodaliteter (fx cone beam CT, elektromagnetisk navigation (ENB), fluoroskopi) samt heterogenitet svarende til de perifere læsioners karakteristika (størrelse, morfologi og lokalisation).

1.3.2 Bronkoskopi vejledt af fluoroskopi (gennemlysning):

Transbronkiale biopsier foretaget ved fleksibel bronkoskopi, enten som led i malignitetsudredning eller rutinemæssigt til udredning af benigne sygdomme, fx interstitiel lungesygdom, bør altid foregå under vejledning af fluoroskopi (C-format røntgenapparat eller C-bue) for at minimere risikoen for blødning og pneumothorax. Ved udredning af perifere infiltrater afhænger lokalisering og biopsitagning af at lungeforandringen er synlig ved fluoroskopi, hvilket typisk vil være solide læsioner over 15-20 mm. Røntgenstrålegangen er i anterior-posterior retningen, hvilket generer et 2-dimensionelt billede. Ved at dreje og vinkle fluoroskopet kan der, afhængigt af infiltratets placering, undertiden opnås en mere 3-dimensionel rumopfattelse, men ofte vil non-pulmonale strukturer ofte vanskeliggøre vurdering af biopsiværktøjernes placering i forhold til infiltratet. Oftest vil den fluoroskopiske modalitet derfor være kombineret med andre navigationsmetoder og / eller radial EBUS.

1.3.3 Augmented fluoroskopi (forstærket gennemlysning):

Augmented fluoroskopi er en ny teknisk real-time modalitet, som kan erhverves som et selvstændigt system. Systemet kan kobles til et konventionelt fluoroskop, og benytter herefter forudgående CT-skanningsbilleder til at danne en 3D-map med navigationsvej, som kan overlægges det fluoroskopiske image (augmented reality). Dette danner grundlag for at bronkoskopøren i real time under vejledning af det forbedrede fluoroskopiske image navigerer ud til den perifere læsion.

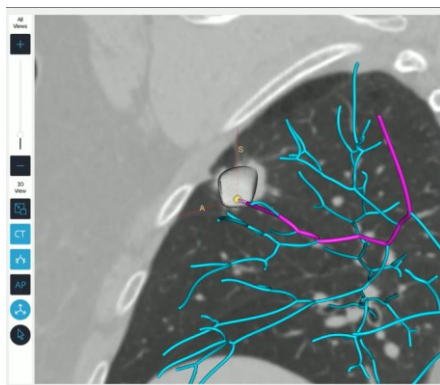
Mulighed for augmented fluoroskopi er også integreret i moderne cone beam CT-skannere (se senere).

Den mest benyttede selvstændige platform til augmented fluoroskopi er LungVision (Body Vision Medical LTD, Israel).



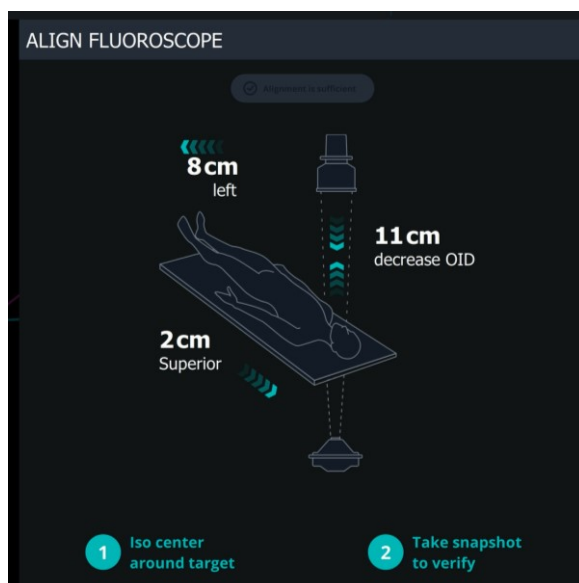
Billede 2: LungVision

Før bronkoskopi-proceduren overføres patientens CT-skanning til LungVisions planlægnings-software, således at der kan rekonstrueres et virtuelt trakeobronkialt træ, og læsionen kan markeres og ruten planlægges ud fra både axiale, koronale og sagittale planer.



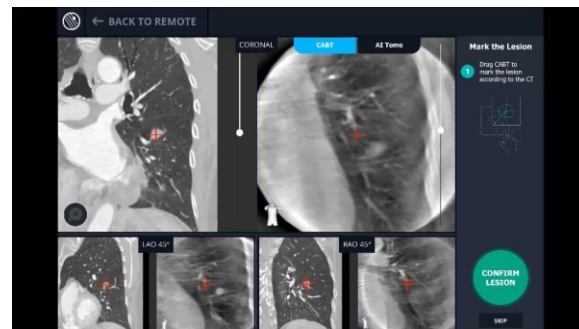
Figur 3: Rekonstrueret luftvejstræ

Under proceduren placeres en røntgenfast plade under undersøgelseslejet (karbonleje), som analyserer placeringen af strukturerne i thorax i forbindelse med gennemlysning og genereringen af real time billeder, og som assisterer bronkoskopiteamet til at indstille fluoroskopet mest optimalt i forhold til infiltratets placering.



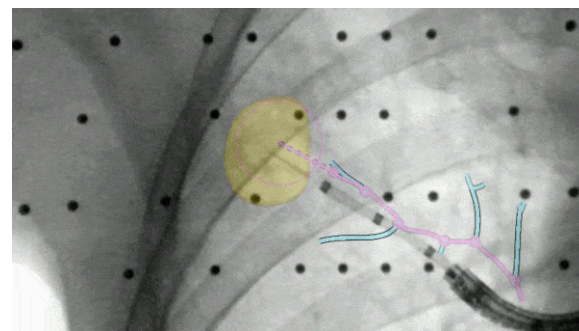
Figur 4: Vejledning til justering af C-bue

De softwarebehandlede CT-billeder med ruten og markeringen af læsionen sammenholdes med de real time billeder som dannes forud for proceduren med patienten på lejet. Fluoroskopet roteres omkring patienten, og systemet vil herefter omdanne gennemlysningsbillederne til CT-lignende rekonstruktioner – den såkaldte C-arm based tomography (CABT).

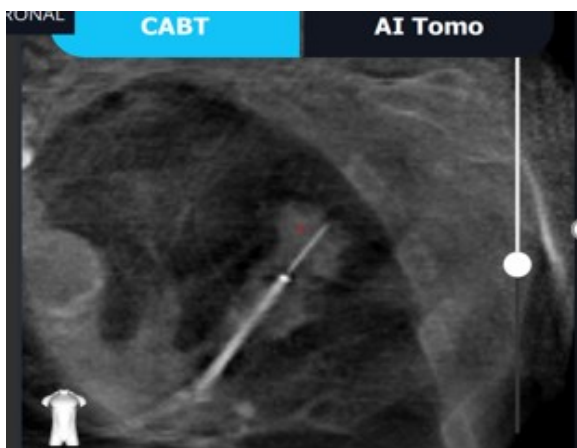


Figur 5: Rekonstruerede CT-lignende optagelser (CABT)

Sammenkoblingen mellem CABT og den præ-procedurelle CT-skanning softwarebehandles og overføres til af LungVision-systemet, som er koblet op på den konventionelle C-bue. Herefter genereres et overlejrende fluoroskopisk image (augmented fluoroskopi) med angivelse af læsionen såvel som ruten oven på de billeder som det konventionelle fluoroskop danner under proceduren, og som nu i real time guider bronkoskopøren til læsionen. Når skopet med kateteret er placeret ud for læsionen, kan placeringen efterfølgende kontrolleres yderligere med fx radial EBUS. Når tumorslagskyggen er konfirmeret, kan der efterfølgende bipteret fra området under real time vejledning af det forbedrede fluoroskopiske billede, som også er i stand til at vise biopsiværktøjet i læsionen, hvorved den diagnostiske sensitivitet øges.



Figur 6: Augmented fluoroskopi



Figur 7: "Tool in lesion"

LungVision er en forholdsvis ny modalitet, og foreløbige publicerede studier har vist lovende resultater.

1.3.4 Cone beam CT (CBCT) vejledt bronkoskopi:

Sammenlignet med konventionel fluoroskopi kan højopløselig 3D-billeddannende CT-konstruktion i forbindelse med en bronkoskopi give real time CT-billeder, således at bronkoskopet eller biopsiværktøjer kan guides direkte til læsionen, som kan biopteres under direkte vejledning af CT.

I de senere år har CBCT med integreret augmented fluoroskopi vist sig at være en lovende billeddiagnostisk modalitet til lokalisation og bioptering af perifere lungelæsioner ved bronkoskopi. CBCT kan både benyttes i kombination med navigationsbaserede robotsystemer eller som "stand alone" system sammen med det konventionelle bronkoskop (herunder de ultratynde bronkoskoper). CBCT tillader 3-dimensionel billeddannelse og mulighed for segmentation af luftvejene ud til infiltratet i planlægningsfasen, real time augmented fluoroskopi under selve proceduren samt bekræftelse af placering af skop og biopsiværktøjer i læsionen i forbindelse med bioptering (tool in lesion).



Billede 3: CBCT med augmented fluoroskopi

CBCT er en variation af den traditionelle CT, som i stedet for multiple 360 graders rotationer omkring patienten i stedet benytter en flad detektoroverflade til en enkel rotation omkring patienten på 5 sekunder, hvor røntgenstrålerne danner en kegle (heraf navnet).



Billede 4: CBCT-scanner

CBCT har den fordel, at der kan fokuseres på enkeltorganer (i dette tilfælde lungerne) / områder i kroppen, hvorved røntgenbestrålingen kan minimeres til kun at adressere en specifik problemstilling. Undersøgelsen kan foregå i generel anæstesi, hvorved det er muligt at opnå fuld apnø i 7-10 sekunder inden CBCT-rotationen foretages, således at fravær af respirationsbevægelserne genererer CT-billeder uden bevægelsesartefakter, og samtidig også giver de optimale betingelser for at lokalisere infiltrater i underlapperne herunder ved diaphragma, som ellers vil være vanskelig tilgængelige.

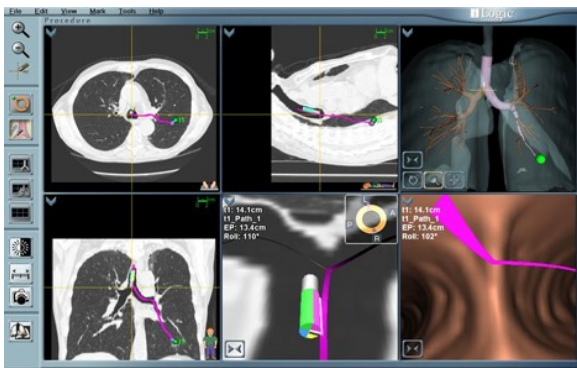
CBCT-vejledt bronkoskopi har vundet indpas flere steder i verden, og muliggøre lokalisation og sampling fra svært tilgængelige infiltrater og mindre noduli herunder også subsolide forandringer.

Proceduren er dog ressourcetung idet den kræver adgang til en CBCT, som er økonomisk dyr i anskaffelse og tilstedeværelse af en hybridstue, som opfylder de påkrævede tekniske krav for at proceduren kan lade sig gøre. Desuden kræves adgang til anæstesiologisk assistance. Disse forhold medfører, at indførelsen af proceduren på en konventionel bronkoscopistue i Danmark kan være vanskelig. En farbar mulighed er dog at alliere sig med sin lokale radiologiske afdeling, således at proceduren i stedet for en bronkoscopistue kan foregå på en hybridstue på radiologisk afdeling.

1.3.5 Elektromagnetisk navigationsbronkoskopi (ENB):

ENB repræsenterer en anden tilgang til diagnosticering af perifere pulmonale infiltrater. ENB tillader billedbaseret styring af bronkoskopet til en mållæsion i den perifere lunge, svarende til de teknikker, der er beskrevet tidligere, men med yderligere realtidsbekræftelse af navigationskateterets position i kroppen ved hjælp af et elektromagnetisk felt.

Det elektromagnetiske navigationssystem inkorporerer flere teknologiske delkomponenter til dels at danne en præprocedural computermode med et virtuelt bronkietræ ud fra den foreliggende CT-skanning, hvor ruten til infiltratet kan planlægges (virtuel bronkoskopi) via et softwareprogram, og dels under proceduren en GPS-lignende elektromagnetisk navigation (EMN) med lokalisering og vejledning i real time og et kateter, hvorigennem instrumenter kan indføres.



Figur 8: Elektromagnetisk navigation

Det mest almindeligt anvendte og undersøgte ENB-system er SuperDimension (Medtronic, Minneapolis, USA).

1.3.6 Robotassisterede bronkoscopisystemer (RAB):

Nyere teknologiske landvindinger inden for bronkoscopi indbefatter udviklingen af robotassisterede bronkoscopisystemer (RAB).

RAB giver bronkoscoperen mulighed for, ved hjælp af moderne navigationsplatforme og ultratynde skoper koblet på en robotarm, en mere præcis manøvrering af skopet i periferien af lungerne under direkte visualisering. Robotarmen kan sikre stabilitet både under navigationen og vævsudtagningen. Navigationen foregår med en håndholdt controller eller track ball.

Der findes i øjeblikket 3 kommercielle robotsystemer (Monarch fra Auris Robotics, Ion fra Intuitive Surgical og Galaxy fra Noah Medical). Monarch og Ion benytter forskellige teknologier hhv. elektromagnetisk navigation og shape sensing som navigation mens Galaxy har integreret augmented fluoroskopi til real time bekræftelse af skopets og biopsiværktøjernes placering (tool in lesion). Galaxy er således i højere grad et stand-alone system mens både Monarch og Ion i større grad er afhængig af en supplerende billediagnostisk modalitet (fx CBCT). Af de 3 systemer er kun Ion robotsystemet CE-godkendt til kommercielt brug i Europa.



Billede 5: Robotbronkoscopi

Robotsystemerne er dyre i anskaffelse og skal ofte kombineres med andre billediagnostiske modaliteter for at sikre tool in lesion, hvorfor den samlede omkostning forbundet med systemerne er meget høj. På nuværende tidspunkt foreligger ligeledes ikke tungvejende evidens for, at robotbronkoscoperne skal tages i anvendelse set i lyset af den økonomiske omkostning (cost-benefit).

Det er således vigtigt at forholde sig kritisk til den nye teknologi, som ikke på samme måde som lægemidler er underlagt videnskabelig stringens. Det betyder i praksis, at videnskabelige studier, som sammenligner effektivitet, risiko og pris ikke behøver at foreligge, før udstyret godkendes af myndigheder. Få medikotekniske firmaer initierer selv studier. Det er derfor nødvendigt, at kliniske afdelinger selv initierer forskning hvor fordele (diagnostisk sensitivitet) sammenholdt med ulemper (omkostninger, komplikationer) nøje afvejes for patient og samfund inden udstyret tages i brug.

Robotbronkoscopi er endnu ikke implementeret i Danmark.

1.4 UDVÆLGELSE AF MODALITET

Når beslutningen om invasive udredning af en lungelæsion er truffet, skal der vælges en modalitet til lokalisering og bioptering af denne. Der er ikke en bred konsensus blandt hverken klinikere eller guidelines omkring hvilken modalitet, som vælges hvornår. Meget vil afhænge af individuelle præferencer, men faktorer, som ofte vil indgå i overvejelserne, er størrelse af læsionen, lokalisering, patientprofil herunder tilstedeværelse af emfysem samt lokale organisatoriske forhold såsom adgang til udstyr og faglig ekspertise. Valget står ofte mellem transtorakal biopsitagning (TTNB) eller endoskopisk udredning med enten konventionel bronkoscopi eller med tillæg af en eller flere endoskopiske modaliteter.

Der foreligger ikke randomiserede studier til sammenligning af endoskopiske modaliteter med TTNB, men ud fra foreliggende rapporterede data er den diagnostiske sensitivitet for endoskopisk diagnostik lavere end for TTNB (60-70 % versus op til 94 %). Risikoen for komplikationer ved TTNB er til gengæld også meget højere end for endoskopisk diagnostik, hvor risikoen for pneumothorax er rapporteret fra 20-40 % mod under 4 % for endoskopi.

Selvom der ikke er en enkel optimal modalitet, som tager højde for alt, er mange eksperter enige i følgende strategier:

- UL / CT-vejledt TTNB kan foretrækkes ved perifere noduli som er lokaliseret tæt ved thoraxvæggen eller ved dybereliggende læsioner, såfremt en fissur ikke skal penetreres i forbindelse med biopsitagning og der ikke er betydende emfysem i området (hvilket markant øger risikoen for pneumothorax). Denne præference beror på, at TTNB generelt har en højere rapporteret diagnostisk sensitivitet end endoskopisk diagnostik, specielt for små perifere noduli.
- De endoskopiske modaliteter herunder et eller flere i kombination er hensigtsmæssige alternativer grundet lav risiko for kom-

plikationer og bør under alle omstændigheder overvejes som førstevalg hos patienter med mere centrale læsioner (central 2/3 af lungen), høj risiko for pneumothorax eller blødning herunder hos skrøbelige patienter hvor en eventuel udvikling af en eller flere komplikationer ved TTNB kan være livstruende. En skrøbelig patient kan defineres ved fx mange komorbiditeter evt. i kombination med høj alder, respirationsinsufficiens med lave lungefysiologiske værdier eller dårlig performance status. Ofte vil det være en kombination af flere af de angivne faktorer.

- Kirurgisk biopsi ved VATS teknik bør reserveres til de patienter, hvor initial udredning med enten TTNB og / eller endoskopisk diagnostik ikke har kunnet etablere en sikker diagnostisk afklaring, og hvor der fortsat er høj risiko for malignitet. Kirurgisk udredning i generel anæstesi forudsætter dog også, at patienten er i stand til at gennemgå denne - jf. de samme overvejelser som tidligere anført.

1.5 REFERENCER

1. Gould MK, Tang T, Liu IL, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1208.
2. Nationwide Evaluation of X-Ray Trends (NEXT): Computed Tomography 2005-2006 Preliminary Summary. Conference of Radiation Control Program Directors, Inc. July 2012
3. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012; 142:385.
4. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395.
5. Steinack C, Rüschoff JH, Roeder M, Vesenbeckh SM, Ulrich S, Haberecker M, Nowack M, Kohler M, Franzen DP, Gaisl T. Diagnosis of peripheral pulmonary lesions using forceps and 1.1 or 1.7 mm cryoprobes. A randomised trial. *Respiration*. 2025 Mar 25:1-20. doi: 10.1159/000545338. Online ahead of print.PMID: 40132574
6. Marino KA, Sullivan JL, Weksler B. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Identifying Lung Nodules for Thoracoscopic Resection. *Ann Thorac Surg* 2016; 102:454.
7. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax* 2011; 66:1072.
8. Asano F, Shinagawa N, Ishida T, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:327.
9. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e93S.
10. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e142S.
11. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, et al. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:36.
12. Gex G, Pralong JA, Combescure C, et al. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2014; 87:165.
13. Yarmus L, Akulian J, Wahidi M, et al. A Prospective Randomized Comparative Study of Three Guided Bronchoscopic Approaches for Investigating Pulmonary Nodules: The PRECISION-1 Study. *Chest* 2020; 157:694.
14. Sainz Zuñiga PV, Vakil E, Molina S, et al. Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound-Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients With Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Meta-analysis. *Chest* 2020; 157:994.

15. Chen A, Chenna P, Loiselle A, et al. Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions. A 5-year institutional experience. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:578.
16. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37:902.
17. Chen AC, Loiselle A, Zhou L, et al. Localization of Peripheral Pulmonary Lesions Using a Method of Computed Tomography-Anatomic Correlation and Radial Probe Endobronchial Ultrasound Confirmation. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1586.
18. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2016; 48:196.
19. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, et al. CT-guided transbronchial biopsy using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation. *Chest* 2004; 125:1138.
20. Hautmann H, Henke MO, Bitterling H. High diagnostic yield from transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules using low-dose CT-guidance. *Respirology* 2010; 15:677.
21. Ost D, Shah R, Anasco E, et al. A randomized trial of CT fluoroscopic-guided bronchoscopy vs conventional bronchoscopy in patients with suspected lung cancer. *Chest* 2008; 134:507.
22. Oki M, Saka H, Ando M, et al. Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:468.
23. Oki M, Saka H, Asano F, et al. Use of an Ultrathin vs Thin Bronchoscope for Peripheral Pulmonary Lesions: A Randomized Trial. *Chest* 2019; 156:954.
24. Hayama M, Izumo T, Matsumoto Y, et al. Complications with Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *Respiration* 2015; 90:129.
25. Khandhar SJ, Bowling MR, Flandes J, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy to access lung lesions in 1,000 subjects: first results of the prospective, multicenter NAVIGATE study. *BMC Pulm Med* 2017; 17:59.
26. Cicienia J, Bhadra K, Sethi S, et al. Augmented Fluoroscopy, a new and novel navigation platform for peripheral bronchoscopy.
27. Andersen FD, Degn KB, Riis Rasmussen T. Electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodule evaluation. Patient selection, diagnostic variables and safety. *Clin Respir J*. 2020 Jun;14(6):557-563. Doi: 10.1111/crj.13168. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32052591.
28. Juul AD, Falster C, Rasmussen TR, Hilberg O, Jacobsen N, Arshad A, Laursen CB. Does the Addition of Radial Endobronchial Ultrasound Improve the Diagnostic Yield of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy? A Systematic Review. *Respiration*. 2022 Jun 7:1-9. doi: 10.1159/000524671. Epub ahead of print. PMID: 35671710.
29. Tanaka M, Matsumoto Y, Imaibayashi T, Kawahara T, Tsuchida T. Diagnostic value of a new cryoprobe for peripheral pulmonary lesions: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2022 Jun 10;22(1):226. doi: 10.1186/s12890-022-02003-0. PMID: 35689261; PMCID: PMC9188163.
30. Juul AD, Arshad A, Bibi R, Bødtger U, Kristiansen P, Skaarup S. Bronchoscopic procedures to diagnose peripheral lung lesions. *Ugeskr Læger*. 2024 Apr 1;186(14):V09230596. doi: 10.61409/V09230596. PMID: 38606703
31. Chao TY, Chien MT, Lie CH, et al. Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration increases the diagnostic yield of peripheral pulmonary lesions: a randomized trial. *Chest* 2009; 136: 229–236.
32. Herth FJ, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J* 2002; 20: 972–974.
33. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the

- ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004; 126: 959–965.
34. Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: a prospective trial. *Chest* 2006; 129: 147–150.
 35. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, et al. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 902–910.
 36. Ye J, Zhang R, Ma S, et al. Endobronchial ultrasound plus fluoroscopy-guided biopsy compared to fluoroscopy-guided transbronchial biopsy for obtaining samples of peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Med* 2017; 12: 114–120.
 37. Yang H, Huang J, Zhang Y, Guo J, Xie S, Zheng Z, Ma Y, Deng Q, Zhong C, Li S. The diagnostic performance and optimal strategy of cone beam CT-assisted bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2025 Dec 31;31(1):2420562. doi: 10.1080/25310429.2024.2420562. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39883489
 38. Kops SEP, Heus P, Korevaar DA, Damen JAA, Idema DL, Verhoeven RLJ, Annema JT, Hooft L, van der Heijden EHFM. Diagnostic yield and safety of navigation bronchoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2023 Jun; 180:107196. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107196. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37130440
 39. Verhoeven RLJ, Kops SEP, Wijma IN, Ter Woerds DKM, van der Heijden EHFM. Cone-beam CT in lung biopsy: a clinical practice review on lessons learned and future perspectives. *Ann Transl Med*. 2023 Aug 30;11(10):361. doi: 10.21037/atm-22-2845. Epub 2022 Aug 18. PMID: 37675336
 40. Piro R, Fontana M, Casalini E, Taddei S, Bertolini M, Iori M, Facciolo N. Cone beam CT augmented fluoroscopy allows safe and efficient diagnosis of a difficult lung nodule. *BMC Pulm Med*. 2021 Oct 20;21(1):327. doi: 10.1186/s12890-021-01697-y. PMID: 34670551
 41. Pritchett MA, Williams JC, Schirmer CC, Langereis S. Cone-beam CT-based Navigation With Augmented Fluoroscopy of the Airways for Image-guided Bronchoscopic Biopsy of Peripheral Pulmonary Nodules: A Prospective Clinical Study. *Bronchology Interv Pulmonol*. 2024 Apr 1;31(2):175-182. doi: 10.1097/LBR.0000000000000949. PMID: 37759354
 42. Beyaz F, Verhoeven RLJ, Hoogerwerf N, Mourisse JMJ, van der Heijden EHFM. Cone Beam Computed Tomography-Guided Navigation Bronchoscopy with Augmented Fluoroscopy for the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Nodules: A Step-by-Step Guide. *Respiration*. 2025;104(3):216-228. doi: 10.1159/000541691. Epub 2024 Sep 28. PMID: 39342936
 43. Murgu SD. Robotic assisted-bronchoscopy: technical tips and lessons learned from the initial experience with sampling peripheral lung lesions. *BMC Pulm Med* 2019;19:89
 44. Rojas-Solano JR, Ugalde-Gamboa L, Machuzak M. Robotic Bronchoscopy for Diagnosis of Suspected Lung Cancer: A Feasibility Study. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018;25:168-75.
 45. Chen AC, Pastis NJ, Machuzak MS, et al. Accuracy of a Robotic Endoscopic System in Cadaver Models with Simulated Tumor Targets: ACCESS Study. *Respiration* 2020;99:56-61.
 46. Chaddha U, Kovacs SP, Manley C, et al. Robot-assisted bronchoscopy for pulmonary lesion diagnosis: results from the initial multicenter experience. *BMC Pulm Med* 2019;19:243.
 47. Chen A, Silvestri GA, Gildea TR, et al. Robotic Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: A Multicenter Pilot and Feasibility Study (BENEFIT). *Chest New Orleans*.
 48. Fielding DIK, Bashirzadeh F, Son JH, et al. First Human Use of a New Robotic-Assisted Fiber Optic Sensing Navigation System for Small Peripheral Pulmonary Nodules. *Respiration* 2019;98:142-50.
 49. Intuitive. How Ion Works: a Comprehensive look at Intuitive's Robotic-Assisted Minimally Invasive Biopsy Platform. Available online at: <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/ion/how-ion-works>

50. Chen A, Pastis N, Mahajan A, Khandhar S, Simoff M, Machuzak M, et al. Multicenter, prospective pilot and feasibility study of robotic-assisted bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions. *Chest*. (2019) 156:A2260–1. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.313
51. NIH. Transbronchial Biopsy Assisted by Robot Guidance in the Evaluation of Tumors of the Lung (TARGET). NIH (2020).
52. NIH. *PRECISE: A Prospective Evaluation of the Clinical Utility for the Ion Endoluminal System* (Clinicaltrials.gov Identifier NCT03893530). NIH (2020).