7. Radyal Prob Endobronşiyal Ultrason (RP-EBUS) ve Periferal Lezyonların Değerlendirilmesi

Prof. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN[1], Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA[2]

[1] SBÜ, Adana Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana
[2] SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Periferik pulmoner lezyonların (PPL) tanısında kullanılan yöntemler son yıllarda hızla gelişmiştir. Radyal prob endobronşiyal ultrasonografi (RP-EBUS), yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve minimal invaziv doku örnekleme imkânı sağlayarak PPL'lerin tanısında önemli bir yer edinmiştir. RP-EBUS, bronkoskopi ile hedef lezyonun doğru konumlandırılmasını ve biyopsi işleminin etkinliğini artırırken, iyatrojenik pnömotoraks riskini azaltır. Heterojen yapı ve hava bronkogramı yokluğu gibi RP-EBUS görüntü özellikleri, malignite öngörmede anlamlıdır ancak biyopsinin yerini tam olarak alamaz. RP-EBUS'un diğer navigasyon teknolojileriyle entegrasyonu tanısal doğruluğu daha da artırmaktadır. Yöntem, lezyonun boyutu ve konumuna bağlı olarak değişen başarı oranlarına sahiptir ve endoskopik teknolojilerle multidisipliner iş birliği, tanı ve evreleme süreçlerini iyileştirmektedir. Bu nedenle, RP-EBUS, minimal invaziv yapısıyla PPL'lerin tanı ve tedavisinde önemli bir araçtır.

1. GİRİŞ

Görüntüleme teknolojisinin gelişmesiyle birlikte, toraks çok kesitli spiral bilgisayarlı tomografi (BT) yaygın olarak kullanılan bir tanı yöntemi haline gelmiştir ve pulmoner nodül ve kitle gibi periferik pulmoner lezyonların (PPL'ler) saptanma oranı giderek artmaktadır. Ancak, etiyolojinin karmaşık olması ve özgül görüntüleme bulgularının olmaması nedeniyle, benign ve malign lezyonları ayırt etmek zordur. Son yıllarda, sanal bronkoskopi (SB), elektromanyetik navigasyon bronkoskopi (ENB), radyal prob endobronşiyal ultrasonografi (RP-EBUS), ultraince bronkoskopi, robotik bronkoskopi (RB) gibi yardımcı teknolojiler uygulanmaya başlanmıştır (1).

Küçük çaplı ultrason problarının geliştirilmesi, ultrason muayenesinin klinik uygulamasını trakea, bronşlar ve PPL'lere kadar genişletmiştir. Fiberoptik bronkoskopi eşliğinde, küçük çaplı ultrason probları periferik lezyonlara başarıyla ulaşabilmektedir. RP-EBUS, bronkoskopinin lezyon bölgesine doğru şekilde yönlendirilmesini doğrulamada yardımcı olmaktadır. RP-EBUS kılavuzluğunda, bronkoskopik akciğer biyopsisi yapılan periferik akciğer kanseri hastalarında tanı verimi anlamlı şekilde artarken, komplikasyon insidansı artmamaktadır (2). Son zamanlarda, ENB, fleksibl bronkoskopinin optik sınırlarını aşan lezyonlarda, özellikle lezyon boyutu ve konumundan bağımsız yüksek tanı verimi nedeniyle daha fazla ilgi görmektedir (3,4).

EBUS'un bronkoskopik biyopsinin periferik pulmoner nodüller için tanı verimini artırmadaki rolüne ek olarak, görüntüleme özellikleri de farklı ultrason bulgularına dayanarak periferik anormalliklerin doğasının belirlenmesine yönelik ipuçları sunmaktadır (5). EBUS görüntüleri ile histopatolojik sonuçlar arasında yüksek uyum olduğu gösterilmiştir (6). EBUS'un, trakea ve bronş duvarlarının tabakalı yapısını görüntüleyerek tümör infiltrasyon derinliğini belirlemede oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir.

Periferik akciğer lezyonlarının EBUS görüntüleri, cerrahi örneklerin histopatolojik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiş ve benign ve malign lezyonları ayırt etmek için ultrason görüntüleri sınıflandırma şeması oluşturulmuştur (7). Günümüzde, EBUS eko özelliklerinin akciğer lezyonlarının malign olup olmadığını öngörmedeki kullanımı hem yurt içinde hem de yurt dışında gelişmektedir, ancak PPL'ler üzerine yapılan araştırmalar hâlâ oldukça sınırlıdır. RP-EBUS eko özellikleri analiz edilerek, benign ve malign lezyonlar için öngörüde bulunma değeri son yıllarda araştırılmaktadır (8).

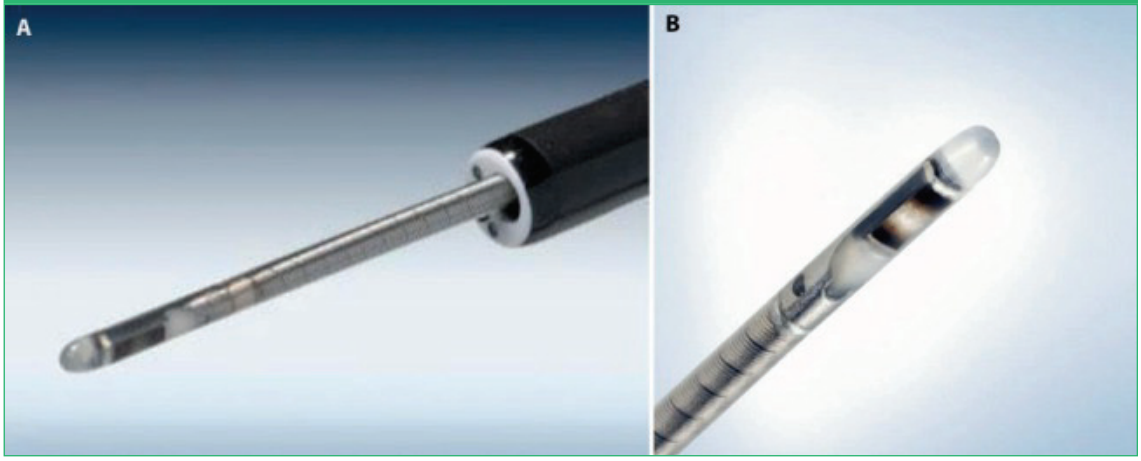
Tüm bu gelişmeleri de içeren bu bölümde RP-EBUS'un teknik özellikleri, prosedürü, periferik pulmoner lezyonlarda kullanım yeri, avantaj ve dezavantajları ile diğer yöntemlerle birlikte kullanımına yer verilmiştir.

2. MEVCUT EBUS ARAÇLARI VE RP-EBUS'UN TEKNİK ÖZELLİKLERİ

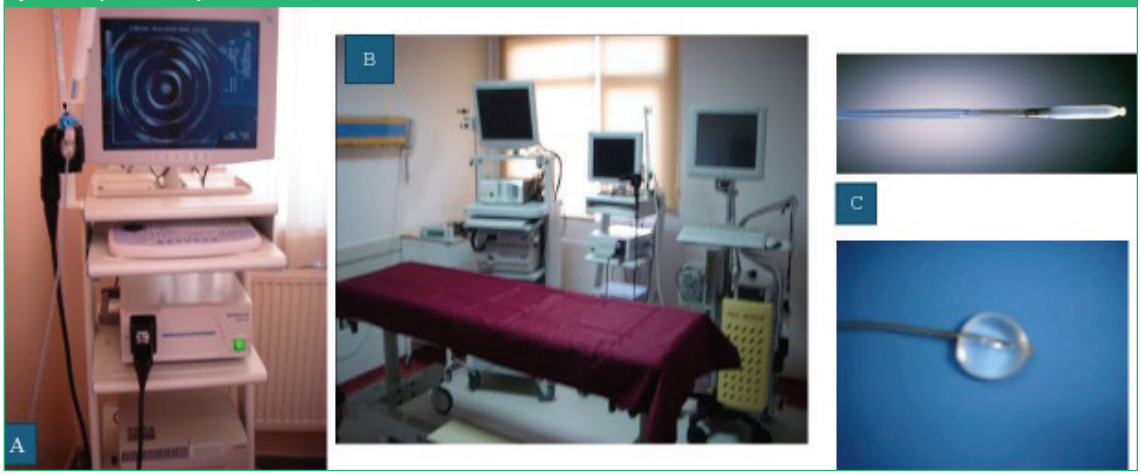
EBUS ile ilgili ilk yayınlanan kanıt 1992 yılında ortaya çıkmıştır; o dönemde yalnızca geniş çaplı EBUS radyal probu mevcuttu ve boyutunun büyük olması nedeniyle klinik uygulamadaki kullanımı sadece merkezi hava yollarını (trakea ve ana bronşlar) çevreleyen lezyonlarla sınırlıydı (9). Ultrason problarının gelişimi ve minyatürizasyonunun ardından iki yeni model daha tanıtılmıştır. Bunlar konveks prob EBUS (CP-EBUS) ve minyatürize radyal prob endobronşiyal ultrasonografi (RP-EBUS)'dir (Şekil 1) (10). RB-EBUS kulesi, işlem masası ve problar Şekil 2'de gösterilmiştir.

RP-EBUS ve CP-EBUS hedef lezyonlardan gerçek zamanlı EBUS kılavuzluğunda örnekleme yapılmasını sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. RP-EBUS, uç kısmında şişirilebilir bir balon bulunan esnek kateterler aracılığıyla radyal probları kullanır. Bu balon, ultrason için hava yolu ile dairesel temas sağlar. Böylece hava yolları ve çevre yapılar hakkında optimal görüntü elde edilir. RP-EBUS, bronkoskopun çalışma kanalından yerleştirilebilen, döner transdüserli bir radyal probdan oluşur. Bu sistem, hava yolunu çevreleyen yapıların 360° görüntüsünü sağlayarak hedef lezyonun gerçek zamanlı olarak izlenmesine olanak tanır. RP-EBUS probu 20 MHz ultrasonik frekansta çalışır ve bu sayede yüksek çözünürlükte görüntü elde edebilir. Prob çapına göre, 1.7, 2.0, 2.6 ve 2.8 mm çaplarındaki farklı bronkoskop çalışma kanallarına uygun olana yerleştirilebilir. CP-EBUS ve RP-EBUS'un temel görüntüleme modları, ek özellik içermeyen konsantrik B-mod (parlaklık modu) görüntülemedir. Bu problar genellikle özel kılavuz kılıflar (guide sheaths) ile birlikte kullanılır ve küçük periferik lezyonların saptanması için uygundur (11-13). Radyal prob; bronş duvarı, akciğer parankimi ve bronş çevresindeki yapıların dairesel değerlendirmesini mümkün kılma teknolojisi ile, akciğer kanseri ve periferik akciğer

Şekil 1. RP-EBUS. A. Probun bronkoskopun çalışma kanalına yerleştirilmiş hâli. B. Probun distal (uç) yapısının büyütülmüş görüntüsü (UM-S20-17S modeli). (Telif hakkı Olympus Corporation'a aittir. Görseller Olympus Corporation tarafından sağlanmıştır.) 10 no'lu referanstan alınmıştır (Fantin A, et al. Acta Biomed. 2023 Aug 3;94(4):e2023113).



Şekil 2. RP-EBUS işlemi için gerekli araçlar. A. RP-EBUS kulesi, bronkoskop ve USG görüntü sağlanması için ekipmanlar, B: İşlem masası, C: Balon takılı probu ve balonun şişirilmiş hali (Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'nın arşivinden).



lezyonlarının tanısında kullanılan temel araçlardan biri olarak kabul edilmeye başlanmıştır (14,15).

3. RP-EBUS PROSEDÜRÜ

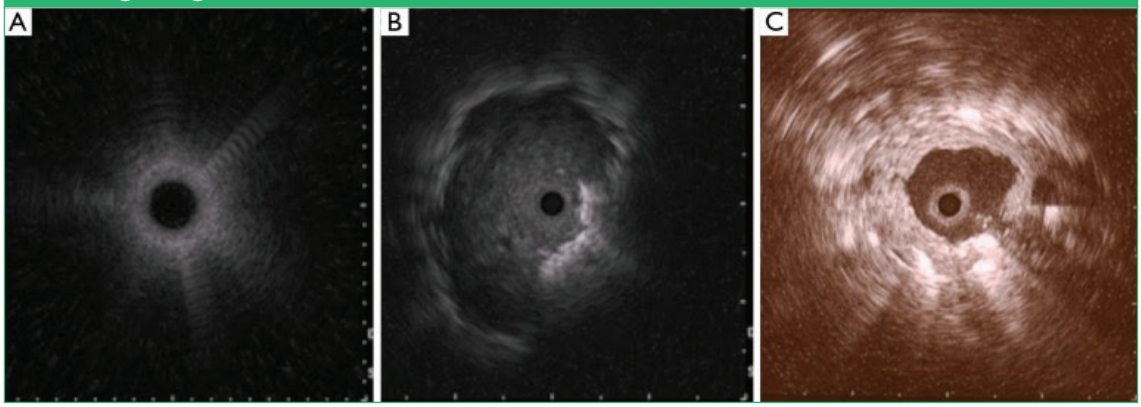
RP-EBUS için preoperatif hazırlık, rutin bronkoskopi muayenesi ile aynıdır. İşlemden önce dört-altı saat süreyle yemek ve su alımı kesilmelidir. İşlem sırasında hasta sırtüstü pozisyonda yatırılır, oksijen satürasyonu ve nabız monitorize edilir, nazal kanül ile oksijen inhalasyonu sağlanır, damar yolu açılır ve işlem süresince sedasyon ve analjezi için midazolam ve fentanil uygulanır. İşlem genel anestezi ile veya bilinçli sedasyonlu ya da sedasyonsuz lokal anestezi ile de yapılabilir. Bu merkezin olanak ve deneyimlerine bağlıdır. Bronkoskop hava yoluna yerleştirildikten sonra rutin bronkoskopi muayenesi tamamlanır. Ardından, toraks BT bulgularına göre periferik pulmoner nodüllerin konumu önceden belirlenir. Ultrason probu, bronkoskopi kanalından lezyonun bulunduğu bronşa gönderilir ve ultrason taraması başlatılır. Prop lezyon bölgesinde yavaş ve dengeli bir şekilde ileri geri hareket ettirilerek ultrason görüntüsü izlenir ve en iyi ultrason görüntüsünü elde etmek amacıyla komşu bronşiollerde de EBUS muayenesi gerçekleştirilir. Eğer prob bronş duvarına yeterince temas etmiyorsa ve hava kaynaklı parazit artefaktlar görülüyorsa, bronkoskopi operasyon kanalından fizyolojik serum enjekte edilerek görüntü kalitesi artırılır. Elde edilen ultrason görüntüleri, bilgisayar kayıt sisteminde saklanabilir (8).

Lezyonların incelenmesinde bir yöntem olarak; prob perifere gönderilip hava dolu akciğer parankiminin tipik "kar fırtınası" görüntüsü elde edilmesi önerilir. Daha sonra prob yavaşça geri çekilirken patolojik görüntüye gelince kılıf sabit bırakılır. Prob çıkartılır ve kılıfın içinden biyopsi forcepsi, aspirasyon iğnesi ya da fırça gönderilerek periferden örnek alınır (16). Pulmoner kitleler, etrafını çevreleyen normal akciğer parankimasına göre belirgin hipoekoik bir paterne sahiptir. Normal akciğer parankimasının RP-EBUS görüntüsü "kar fırtınası" görünümündeyken, solid lezyon koyu ve "solid" bir görünüme sahiptir (Şekil 3) (16).

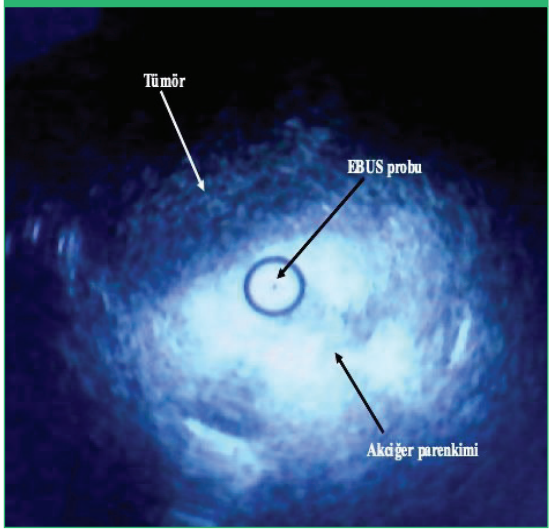
Şekil 4'te, EBUS rehberiliğinde yapılan TBB'de küçük hücre dışı akciğer karsinomu alan olguda ortada EBUS probu, hipoekojen görünümde tümöral doku ve hiperekojen görünümde akciğer parankimi görülmektedir.

Akciğer periferine ulaşmayı sağlayan mevcut girişimsel pulmonoloji teknolojileri, gerçek zamanlı (real-time) ve gerçek zamanlı olmayan (non-real-time) yönlendirme sistemleri olarak iki gruba ayrılabilir (17,18). Günümüzde mevcut olan tek gerçek zamanlı yönlendirme yöntemi, standart veya artırılmış floroskopidir. Bununla birlikte, RP-EBUS (ek yönlendirme sistemleriyle birlikte ya da tek başına), bronkoskopun hedef lezyonla ilişkili konumunu doğrulamak için altın standart olarak kabul edilmektedir (19-22). Ancak RP-EBUS probu, örnekleme sırasında çalışma kanalından çıkarılmak zorundadır, bu nedenle lezyon örneklenirken gerçek zamanlı görüntüleme sağlanamaz. Ultrason probuyla örnekleme için kullanılacak araçların (forceps, fırça vd) eşzamanlı olarak hava yolunda bulunmasını sağlayacak bir cihazın geliştirilmesi, torasik endoskopide hâlâ karşılanmamış önemli bir gereksinimdir. RP-EBUS uygulama kapsamında

Şekil 3. Probun normal akciğer parankimi içinde ve "kar fırtınası" görünümünde (A), nodülün bitişiğinde ve eksantrik görünümde (B) veya nodülün içinde, konsantrik görünümde (C) yer aldığı radyal ultrasonografik görünüm (16).



Şekil 4. Ortada EBUS probu, hipoekojen görünümde tümöral doku ve hiperekojen görünümde akciğer parankimi görülmektedir (Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'nın arşivinden).



lezyon örnekleme süreçlerine yönelik özel kılavuzlar geliştirilmiştir (23).

Probların lezyonla olan anatomik ilişkisi, üç farklı ultrasonografik desen altında sınıflandırılabilir (Şekil 5) (10). Bu desenlere ait gri tonlamalı doku analizi, lezyonun malignite riski ile ilişkilendirilebilir (24). Minyatürleştirilmiş ultrason cihazlarının sağladığı yüksek hassasiyet, özellikle yüksek anestezi riski taşıyan hastalarda olduğu gibi kritik klinik durumlarda bu yöntemin uygulanabilirliğini mümkün kılmaktadır. Şekil 6'da, tek akciğeri olan bir hastada, periferik bir akciğer lezyonuna RP-EBUS kullanılarak transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve transbronşiyal biyopsi (TBB) uygulandığı gösterilmiştir (10). Bu işlemlerin ultrason rehberliği olmadan gerçekleştirilmesi, özellikle üst loblarda, iyatrojenik pnömotoraks riskini artırmaktadır. Ancak RP-EBUS, en uygun örnekleme bölgesinin belirlenmesini sağlayarak pnömotoraks riskini azaltmaktadır (25,26).

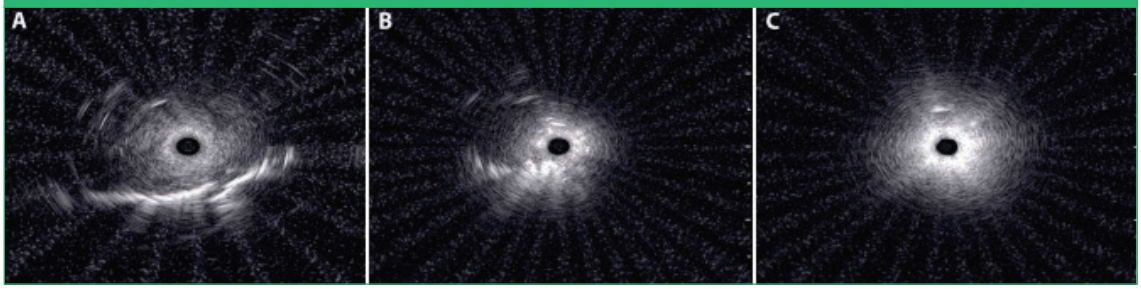
RP-EBUS işlemi sırasında, bronkoskopun daha distal hava yollarına ilerlemesine bağlı olarak gelişen atelektazi süreci, akciğer parankiminde dinamik bir görüntü oluşmasına neden olur. Özellikle uzun süren işlemler için, bu durumu önlemeye yönelik özel ventilasyon protokolleri önerilmiştir. Hatta bazı durumlarda, yan yatış (lateral dekübitus) veya yüzüstü pozisyon (pronasyon) gibi alternatif hasta pozisyonları da değerlendirilebilir (27). Buna ek olarak, RP-EBUS, endoskopik işlemler sırasında gelişen atelektaziyi gerçek zamanlı olarak görüntülemeyi mümkün kılar (28).

Şekil 7'de ileri yaş bir hastada BT ile saptanan ve işaretlenen lezyonun RP-EBUS ile görüntülenmesi gösterilmektedir.

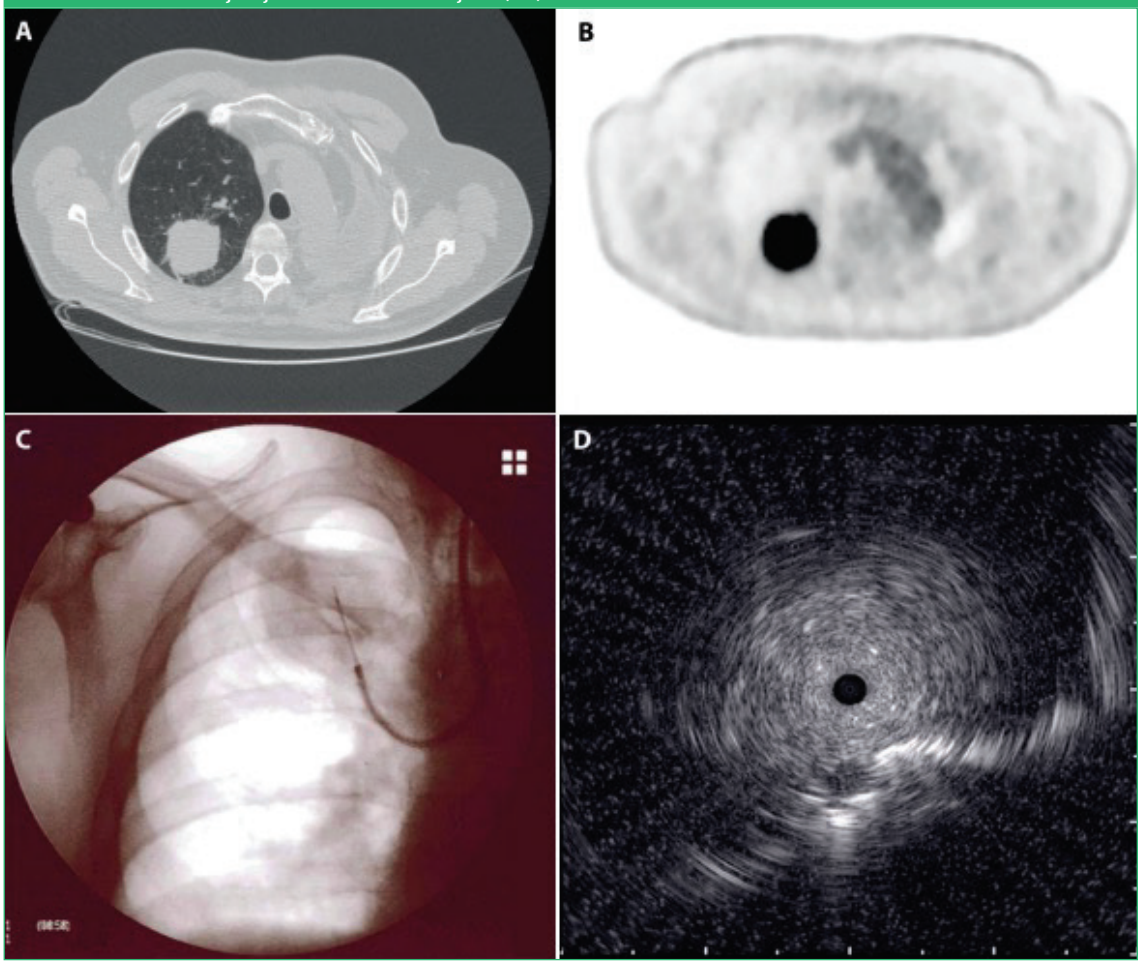
4. PERİFERİK PULMONER LEZYONLARDA (PPL'LER) ÖRNEKLEME İÇİN BÜTÜNCÜL YAKLAŞIM

Periferik pulmoner lezyonların (PPL'ler) ilk basamak inceleme yöntemi genellikle doku örneklemesi ile birlikte bronkoskopi ya da BT eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu (BT-TTİA) olmaktadır (29). Geleneksel bronkoskopik teknikler, özellikle küçük boyutlu PPL'lerde düşük tanısal doğruluk oranına sahiptir. Bronkoskopinin ≤ 2 cm boyutundaki PPL'ler için tanı veriminin yalnızca %14 olduğu, buna karşın > 2 cm lezyonlar için bu oranın %31 olduğu tahmin edilmektedir (30). BT-TTİA, tanı verimi %50'nin üzerinde bildirilen alternatif bir örnekleme yöntemidir

Şekil 5. RP-EBUS görüntü desenleri. A: Konsantrik (eş merkezli) desen. B: Eksantrik (merkezden kaymış) desen. C: Lezyonla temas yok. Fantin A ve ark. çalışmasından alınmıştır (10).



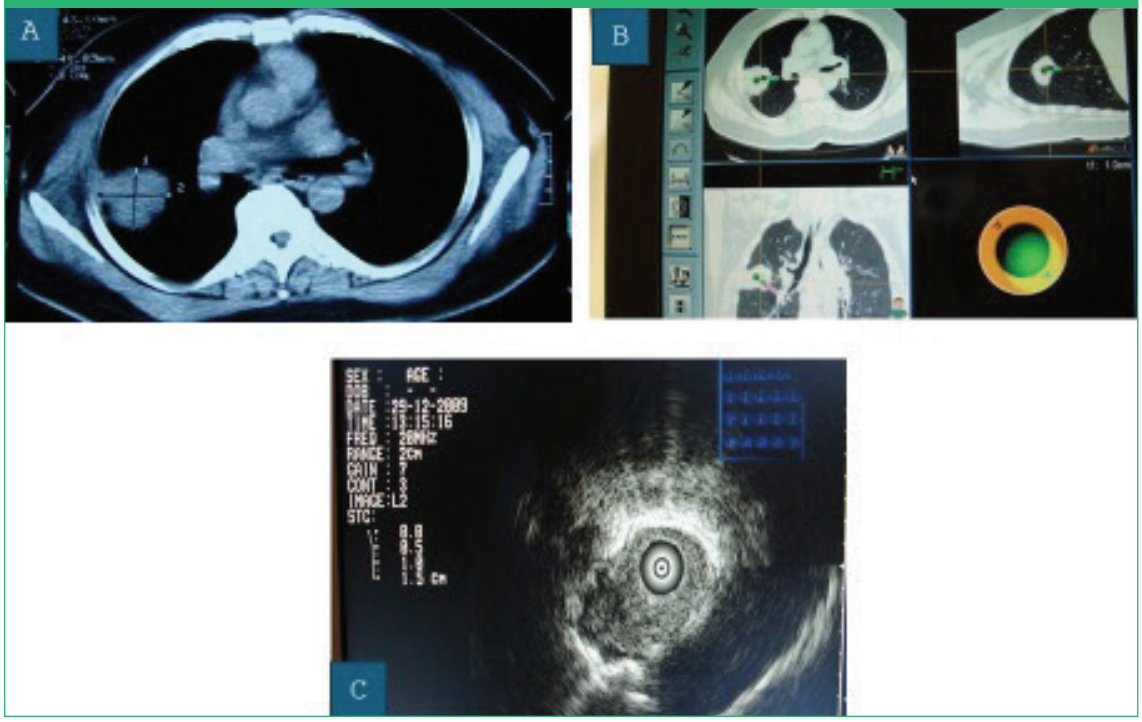
Şekil 6. Tek akciğerli bir hastada periferik bir lezyondan örnekleme. A: Toraks BT'si, sağ üst lobda bir lezyon göstermektedir. B: PET-BT, PET ile yoğun tutulum gösteren bir lezyonu göstermektedir. C: Lezyonla örtüşen RP-EBUS probunun görüldüğü floroskopik görüntü. D: Lezyonun RP-EBUS görüntülemesi. Fantin A ve ark. çalışmasından alınmıştır (10).



(31). Ancak, BT-TTİA ile ilişkili olarak, hastaların %45'inde pnömotoraks geliştiği ve %15'e varan oranda göğüs tüpü yerleştirilmesi gerektiği bilinmektedir (21). Ayrıca, BT-TTİA yöntemi mediastinal evreleme imkânı sunmaz ve özellikle küçük lezyonlarda olmak üzere %30'a varan yanlış negatiflik oranına sahiptir. Bu nedenle, BT-TTİA tek başına malign tanıyı dışlamak için yeterli değildir (33).

Florin-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (18F-FDG PET-CT),

Şekil 7. BT'de görülen periferik lezyonun (A), navigasyonla işaretleme (B) ve RP-EBUS ile hipoekojenik görüntüsü (C). (Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'nın arşivinden).



özellikle soliter pulmoner nodüller için, PPL'lerin evreleme ve risk sınıflandırma sürecine önemli katkılar sağlayabilir. Çapı 8 mm'den büyük olan solid akciğer nodüllerinde 18F-FDG tutulumu gözlenmemesi, bu nodülün iyi huylu olma olasılığını artırır (34). Bununla birlikte, bu yöntemin faydalı olmasına rağmen, gerçek doku örneklemesinin yerine geçemeyeceği açıktır. Son yıllarda, geleneksel endoskopik teknikleri hem tanı amaçlı örnekleme hem de evreleme açısından geliştiren çeşitli yeni araçlardan biri de RB-EBUS'dur.

RP-EBUS gibi minimal invaziv prosedürler, PPL'lerin hem tanısı hem de tedavisine yönelik olarak gerçek yaşam pratiğinde yakın zamanda uygulanmaya başlanmıştır. Güvenilirlikleri ve etkinlikleri halen değerlendirilmektedir. Ancak, bu tekniklerin genel olarak prognozu iyileştireceği ve hasta yönetiminin kişiselleştirilmesine katkı sağlayacağı güçlü bir şekilde öngörülmektedir.

Bir periferik pulmoner lezyon (PPL) tanımlandığında, girişimsel pulmonolog (GP), toraks BT taramasında saptanan lezyonun morfolojik özelliklerine göre bu lezyona nasıl ve hangi yöntemle yaklaşacağına karar verir (35,36). BT bulguları arasında bronş işareti varlığı ve lezyonun 20 mm'den büyük olması, yeterli doku örneklemesinin yapılabileceğine dair önemli göstergelerdir (37,38). Ayrıca, uygulayan girişimsel pulmonoloğun deneyimi ve yüksek işlem sayısına sahip merkezlerde çalışılması, PPL'lerde tanısal verim ve doğruluğu olumlu yönde etkileyen faktörlerdir (39).

Lezyona doğru yönlendirme ve örnekleme işlemi sırasında, GP tanısal başarıyı maksimize etmek amacıyla pek çok unsuru dikkate alır. Bunlar; hastanın yeterli sedasyonu, en az beş biyopsi örneği alınması ve endoskopi odasında hazırlanan örnekler üzerinde hızlı yerinde değerlendirme (ROSE) yapılması gibi unsurlardır. Bu uygulamalar, lezyondan anlamlı ve yeterli doku elde edilmesini sağlar ve yetersiz örnekleme nedeniyle işlemin tekrarlanması riskini azaltır (40,41).

American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından yayınlanan en güncel kılavuzlar, minimal invaziv yöntemlerin kullanımını teşvik etmektedir (42). Ancak, bu endoskopik tekniklerin PPL tanısındaki verimlerini doğrudan karşılaştıran kesin kanıtlar henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, teknik seçimi büyük ölçüde GP'nin deneyimine ve mevcut teknolojik olanaklara bağlıdır. GP'nin kullanımına sunulan tüm bu teknolojiler, PPL örnekleme işlemlerinin başarısını artırma potansiyeline sahiptir (Tablo 1).

RP-EBUS ve CP-EBUS periferik akciğer lezyonlarının örneklenmesine yardımcı olabilir. CP-EBUS, hava

Tablo 1. PPL için navigasyon teknolojilerinin karşılaştırılması*.

Yöntem	Avantajlar	Dezavantajlar
Ultraince Bronkoskopi	• Uygun maliyetlidir. • Mevcut klinik uygulamalara kolayca entegre edilebilir.	• Uç stabilitesi operatöre bağlıdır. • Küçük çalışma kanalı.
Radyal Prob Endobronşiyal Ultrasonografi	• Uygun maliyetlidir. • Mevcut klinik uygulamalara kolayca entegre edilebilir.	• Artefaktların yorumlanması gerekir. • Örnekleme sırasında gerçek zamanlı kılavuzluk yoktur.
Sanal Navigasyon Bronkoskopisi	• İşlem öncesi planlamaya göre aktif navigasyon düzeltmesi sağlar.	• BT-gövde sapması görülebilir. • Floroskopi ile gerçek zamanlı konum doğrulaması yoktur.
Elektromanyetik Navigasyon Bronkoskopi	• İşlem öncesi planlamaya göre aktif navigasyon düzeltmesi sağlar. • Floroskopi ile gerçek zamanlı konum düzeltmesi yapılabilir. • Örnekleme sırasında gerçek zamanlı yönlendirme sağlar.	• BT-gövde sapması görülebilir. • Metal nesneler ve diğer manyetik alanlarla etkileşim olabilir.
Şekil Algılayan Navigasyon	• Operatörden bağımsız uç stabilitesi sağlar.	• Pahalıdır (yalnızca robotik bronkoskopi teknolojisiyle mevcuttur).
Artırılmış Floroskopi	• Floroskopi ile gerçek zamanlı navigasyon düzeltmesi sağlar.	• Pahalı ekipman gerektirir.
Konik Işınlı BT	• Lezyon içinde alet konumunun doğrulanması için altın standarttır.	• Anlamlı radyasyon maruziyeti vardır.
Robotik Bronkoskopi	• Çok amaçlı kullanılabilen eklemli kateter içeren entegre bir navigasyon sistemidir.	• Ekipman ve sarf malzemeleri açısından pahalıdır. • Uzun öğrenme süresi gerektirir. • Genel anestezi gerektirir. • BT gövde sapmasına duyarlıdır.

*Fantin A. ve ark. çalışmasından uyarlanmıştır (26).

yolu duvarlarının ötesindeki anatomik yapıların doğrudan görüntülenmesini ve aynı anda minimal invaziv örnekleme yapılmasını sağlar (43). Bu yöntem; üst loblardaki, trakeaya yakın veya alt loblardaki ana bronşlara komşu olan, yani merkezi hava yollarıyla temas halinde olan PPL'lerin örneklenmesinde kullanılabilir (44).

RP-EBUS ise, örnekleme yapılacak lezyona ulaşmada bronkoskopun gerçek zamanlı konumunun doğrulanmasına olanak tanır. Lezyon çevresindeki alanı tespit ederek örnekleme kalitesini artırır ve iyatrojenik pnömotoraks riskini azaltır (45,47). RP-EBUS genellikle floroskopi (48,49), elektromanyetik navigasyon (EMN) veya konik ışınlı BT (CBCT) gibi diğer yönlendirme teknolojileriyle birlikte kullanılır (50,51). Probu geri çektikten sonra, bronkoskop ile lezyon arasındaki örnekleme aracının yönlendirilmesini sağlamak amacıyla kılavuz kılıf da kullanılabilir (52,53).

Genel olarak, RP-EBUS ile yapılan bronkoskopinin PPL'lerdeki tanısal verimi yaklaşık %69-73 olarak bildirilmektedir. Beklendiği üzere, tanı başarısı büyük ölçüde lezyonun boyutuna ve propun PPL'e göre konumuna bağlıdır (54). Bununla birlikte, çok sayıda çalışma RP-EBUS ile yönlendirilen örneklemenin, geleneksel transbronşiyal biyopsilere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek tanı verimi sağladığını tutarlı bir şekilde göstermiştir (55).

ACCP kılavuzlarına göre, PPL'lerin ilk örneklemesinde RP-EBUS öncelikli yöntem olarak tercih edilmelidir (56).

5. RP-EBUS İLE PPL'NİN BENİGN-MALİGN AYRIMI

Wang W. ve ark. çalışmasında, RP-EBUS ile elde edilen görüntüleme özelliklerinin, periferik akciğer lezyonlarının benign ya da malign olup olmadığını tahmin etmedeki tanısal değerini araştırmayı amaçlamıştır (8). Görüntü Analizi'ni değerlendirme için her EBUS görüntüsü, üç tip eko özelliğinin varlığını belirlemek amacıyla analiz edilmiştir. Bunlar; devamlı kenar çizgisi, hava bronkogramı ve heterojenite. Bu üç eko özelliğine dayanarak, pulmoner lezyonların malignite potansiyeli değerlendirilip ve tahmin edilmiştir.

- **Devamlı kenar çizgisi:** Pulmoner lezyonların kenarı ile komşu akciğer dokusu arasında devamlı ve net bir sınır çizgisi olup olmadığı (Şekil 8A).
- **Hava bronkogramı:** Ultrason probunun lezyona girip çıkması sırasında noktalar ya da kısa çizgiler şeklinde hiperekoik işaretlerin gözlemlenip gözlemlenmediği. Bu bulgu, lezyon içerisinde hava bronkogramı varlığına işaret eder (Şekil 8B).
- **Heterojenite:** Lezyonun iç yapısındaki EBUS eko yoğunluğunun tutarlı olması homojenite olarak kabul edilmiştir. EBUS eko yoğunluğundaki değişkenlik heterojeniteyi gösterir (Şekil 8C).

Bu üç özelliğin hastaya ait EBUS görüntülerinde bulunup bulunmadığını belirlemek için, iki deneyimli bronşiyal ultrasonografi uzmanı görüntüleri bağımsız olarak değerlendirmiş ve sonuçlarını karşılaştırmıştır. Değerlendirme sonucunda, devamlı kenar çizgisi ve doğrusal-ayrık hava bronkogramı bulgularının yokluğu konusunda uzmanlar arasında tam uyum sağlanmış. Ancak, heterojenite bulgusunda %5,75 oranında görüş ayrılığı bulunmuştur. Sonuçta, uzmanlar arasında tartışma yoluyla fikir birliği sağlanmış.

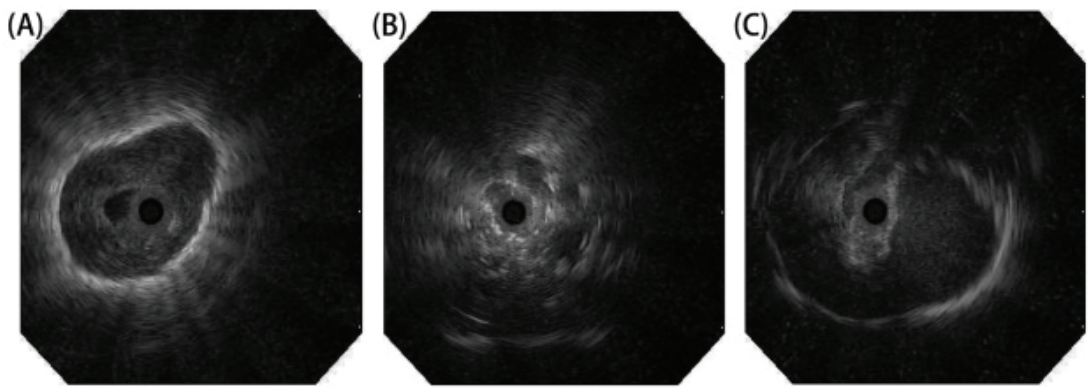
Wang W. ve ark. çalışmasında hastaya, eko-endoskopi öncesinde hava yollarının tam olarak değerlendirilmesi amacıyla 5.8 mm dış çapında esnek bronkoskop (BF-1 T260, Olympus, Japonya) ile bronkoskopi uygulanmış. EBUS sistemi (EU-M30 S, Olympus, Japonya), 20 MHz frekansında çalışan 2.0 mm dış çapa sahip radyal prob (UM-S30-20 R, Olympus, Japonya) ve kılavuz kılıf kiti (K-203, Olympus, Japonya) ile entegre şekilde kullanılmış (8). Wang W. Ve ark. çalışmasında, bu yöntemle RP-EBUS ile incelenen 336 hastaya ait periferik akciğer lezyonları analiz etmiştir (8). Her bir görüntüleme bulgusunun maligniteyi öngörme açısından duyarlılık ve özgüllüğü incelenmiştir.

Wang W. ve ark. çalışmasında 216 hasta malign, 120 hasta benign lezyona sahipti. Sürekli kenar bulgusunun maligniteyi öngörmedeki duyarlılığı yüksek (%86,11), ancak özgüllüğü düşüktü (%17,5). Hava bronkogramının yokluğu, malignite için %66,7 duyarlılık ve %57,5 özgüllük gösterdi. Heterojen yapı, %65,3 duyarlılık, %72,5 özgüllük ve %81 pozitif prediktif değere sahipti. Heterojen yapı ile birlikte hava bronkogramı yokluğu görüldüğünde: özgüllük %87,5, pozitif prediktif değer %80,8, ancak duyarlılık %29'a düşmektedir.

RP-EBUS görüntüleme ile elde edilen üç ana özelliğin malignite ile ilişkisi değerlendirildiğinde: Sürekli kenar, malign lezyonların %86,11'inde; benignlerin %82,5'inde izlenmiştir (p= 0.428). Bu özellik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Doğrusal-ayrık hava bronkogramı yokluğu, malign vakalarda %66,67 oranında izlenmiş olup, benign lezyonlarda bu oran %42,5'tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OR: 2.706; p= 0.001). Heterojenite, malign olgularda %65,28; benignlerde %27,5 oranında görülmüş ve anlamlı bulunmuştur (OR: 4.956; p= 0.001).

Maligniteyi öngören özelliklerin tanısal performansı incelendiğinde; Sürekli kenar (A) tek başına %61,61 doğruluk, %86,11 özgüllük, ancak düşük pozitif prediktif değer (%17,5) göstermiştir. Bronkogram yokluğu (B) %63,39 doğruluk ve %66,67 özgüllüğe sahiptir. Heterojenite (C) tek başına en yüksek pozitif prediktif değere (%72,50) sahiptir. A + C birlikte: %82,5 özgüllük, %78,79 pozitif prediktif değeri; B + C birlikte: %87,5 özgüllük, %80,77 pozitif prediktif değeri; A + B + C birlikte: en yüksek özgüllük (%92,5)

Şekil 8. EBUS görüntüleri. (A) Sürekli kenar örneği, (B) Doğrusal-ayrık hava bronkogramı, (C) Heterojen ekojenite. Wang W. ve ark. çalışmasından alınmıştır (8).



ve pozitif prediktif değeri (%86,96) ancak en düşük duyarlılık (%27,78) ile sonuçlanmıştır.

Tümör boyutuna göre RP-EBUS özelliklerinin tanısal değeri incelendiğinde: Lezyon boyutu < 10 mm olanlarda (n= 132): sürekli kenar: %77,78 duyarlılık, %19,23 özgüllük; bronkogram yokluğu: %80,95 duyarlılık, %45,45 özgüllük; heterojenite: %52,63 duyarlılık, %94,74 özgüllük göstermektedir. Lezyon boyutu 10-30 mm olanlarda (n= 204): sürekli kenar: %88,89 duyarlılık, %14,29 özgüllük; bronkogram yokluğu: %60,78 duyarlılık, %72,22 özgüllük; heterojenite: %69,81 duyarlılık, %52,38 özgüllük göstermektedir.

Prob pozisyonuna göre tanısal performans incelendiğinde: probu lezyon içinde olan hastalar (n= 234): sürekli kenar: %96,30 duyarlılık, %25 özgüllük; bronkogram yokluğu: %80,77 duyarlılık, %69,23 özgüllük; heterojenite: %69,09 duyarlılık, %82,61 özgüllük göstermektedir. Probu lezyon komşuluğunda olan hastalar (n= 102): sürekli kenar: %55,56 duyarlılık, %6,25 özgüllük; bronkogram yokluğu: %30,00 duyarlılık, %35,71 özgüllük; heterojenite: %52,94 duyarlılık, %58,82 özgüllük göstermektedir.

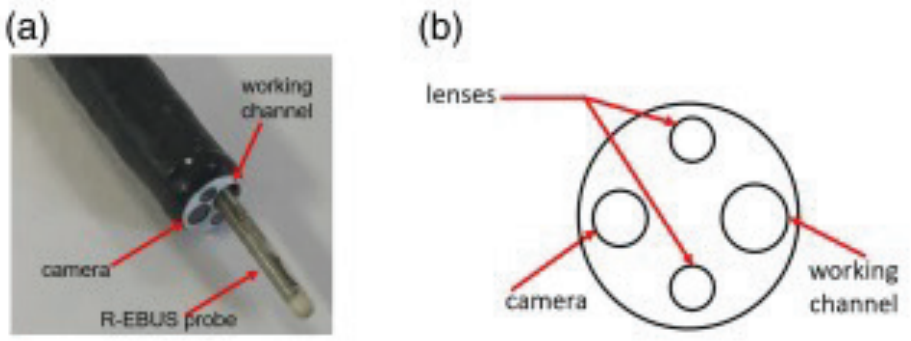
RP-EBUS görüntü özellikleri maligniteyi öngörmede özellikle heterojen yapı ve bronkogram yokluğu gibi bulgularla yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değere sahiptir. Özellikle probun doğrudan lezyon içinde konumlanması, tanısal doğruluğu artırmaktadır. Ancak, bazı özelliklerin düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri, bu yöntemin diğer tanısal araçlarla birlikte kullanılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Wang W. ve ark. çalışmalarında RP-EBUS ile gözlenen heterojen yapı ve hava bronkogramı yokluğu, periferik akciğer lezyonlarında malignite açısından anlamlı göstergeler olduğunu saptamışlardır. Her iki bulgunun birlikte görülmesi, malign tümör olasılığını artırmaktadır. Ancak bu bulgular, biyopsinin yerini alamaz; yine de ön tanı sürecinde önemli bir tanısal destek sağlar.

6. İKİ AŞAMALI KAYIT YÖNTEMİ İLE RP-EBUS PROSEDÜRÜ

Zhao W ve ark. iki aşamalı kayıt yöntemi ile RP-EBUS prosedürünü incelediği çalışmasında belirtildiği üzere; periferik akciğer lezyonlarının konumunu doğru şekilde saptamak amacıyla, radyasyon içermeyen, hızlı ve güvenli bir yöntem geliştirilmiştir (57). Bu yöntem, bronkoskop ve RP-EBUS probunun iki aşamalı görüntü kaydı ile yönlendirilmesini sağlar. Şekil 9'da bronkoskop ucunun bileşenlerine ait geometrik yapı görülmektedir. İki aşamalı kayıt yönteminde prosedür birkaç basamaktan oluşur. Hazırlık basamağında hastaya ait yüksek çözünürlüklü 3D toraks BT görüntüsü elde edilir. BT görüntüsü üzerinde hedef lezyon (ROI-Region of Interest) tanımlanır. BT verileri üzerinden bir sanal bronkoskopi planı oluşturulur; bu plan, gerçek prosedürde izlenecek yolu belirler. Navigasyon basamağında gerçek zamanlı bronkoskopi sırasında, hekim bronkoskopu planlanan hava yoluna yönlendirir. Sistem üzerinde, sanal bronkoskop ile gerçek bronkoskop senkronize edilir. RP-EBUS probu yerleştirme basamağında, bronkoskop hedef hava yoluna ulaştığında, sistem kullanıcıya RP-EBUS probunun yerleştirilmesi gerektiğini bildirir. Hekim, RP-EBUS probunu bronkoskopun çalışma kanalından lezyon bölgesine yönlendirir. İki Aşamalı Kayıt ile, Aşama 1'de sanal bronkoskop görüntüsü, gerçek bronkoskopla eşleştirilir. Aşama 2'de sanal RP-EBUS probu, gerçek probun elde edilen ultrason görüntüsüne göre hizalanır. Bu işlem, görüntü seg-

Şekil 9. Bronkoskop ucunun bileşenlerine ait geometrik yapı. A. 1.7 mm çalışma kanalına sahip Olympus BF-P180 bronkoskopu ve bu kanala yerleştirilmiş 1.4 mm çapındaki Olympus UM-S20-17S RP-EBUS probu. B. Cihaz ucunu oluşturan bileşenlerin şematik bir diyagramı.



mentasyonu ve yapay zekâ destekli optimizasyon algoritmaları ile gerçekleştirilir. Lezyon doğrulama basamağında RP-EBUS ile hedef lezyon görüntülenir ve ardından gerekli işlem (örneğin biyopsi) gerçekleştirilir. İlgili cihazları ve görüntü kaynaklarını gösteren sanal ve gerçek toraks boşlukları Şekil 10'da gösterilmiştir. Bronkoskop ve RP-EBUS probuna ait modelleri içeren çok modlu sanal cihaz çifti Şekil 11'de gösterilmiştir. Şekil 12'de ise navigasyon sırasında sanal bronkoskop ile gerçek bronkoskopun eşleştirilmesine ait bir örnek mevcuttur. Avantajları radyasyon içermemesi, gerçek zamanlı ve yönlendirmeli olması, RP-EBUS ile lezyon doğrulama süresinin genellikle 3 dakikanın altında olması, hedef dışı bölgelere yanlış yönlenme riski az olmasıdır.

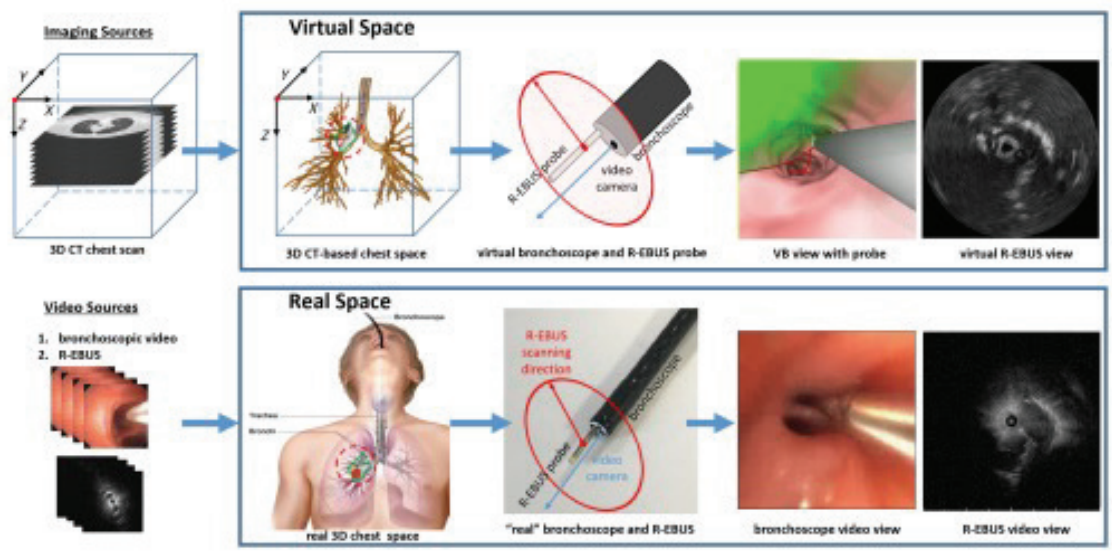
Bronkoskopi video görüntüsü, probun istenilen bölgeyi (ROI) taramasının ardından oluşan durumu açıkça göstermektedir. Gerçek RP-EBUS görüntüsü de bu bölgeyi belirgin şekilde ortaya koymaktadır. Karşılık gelen eşlenmiş sanal bronkoskopi görünümünde, hekimin işlem öncesi planlama sırasında belirlediği ve BT tabanlı ROI'yi gösteren yeşil bölge yer almaktadır. Sanal 3D RP-EBUS prob modeli (gri bölge), RP-EBUS probuna göre konumlandırılmıştır. Hem sanal hem de gerçek RP-EBUS görüntüleri, ROI'yi net bir şekilde göstermektedir (merkez sağda belirgin olarak görünmektedir).

Mavi çizgi, hava yolu kılavuz rotasını göstermektedir ve bu rota video karesine de entegre edilmiştir. Şekil 13'de ise iki aşamalı kayıt örneği gösterilmektedir.

7. SONUÇ

Tanısal ve terapötik bronkoskopi alanındaki gelişmeler, özellikle periferik akciğer lezyonlarına yaklaşımda daha etkili ve güvenli yöntemlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Uygun hastalarda, EBUS eşliğinde TBİA gibi kısa ve basit işlemler tercih edilse de, PPL'lere ulaşmak gerektiğinde daha küçük çaplı endoskopik cihazlar ve ileri navigasyon sistemleri sayesinde akciğerin derin bölgelerine erişim mümkün hâle gelmiştir. Bu teknolojilerin entegre biçimde kullanılması, tanısal verimin artırılmasına katkı sağlar. Ancak günümüzde önerilebilecek tek bir standart yöntem ya da yöntem kombinasyonu bulunmamak-

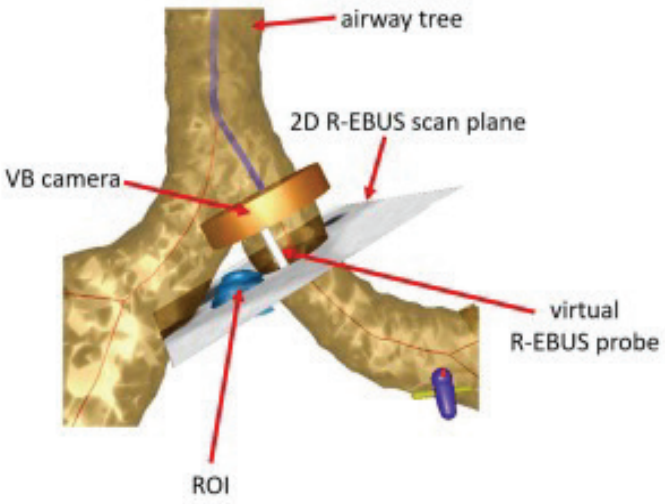
Şekil 10. İlgili cihazları ve görüntü kaynaklarını gösteren sanal ve gerçek toraks boşlukları.



Şekilde yer alan sanal ve gerçek alan blokları açısından, en soldaki ilk sütun, 3D toraks boşluğunun görünümünü betimlemektedir. İkinci sütun, bronkoskop/prob cihaz çiftlerinin biçimlerini göstermektedir. Sağdaki son sütunda yer alan görüntü çifti ise sanal bronkoskopi ve RP-EBUS görüntülerine ait örnekleri göstermektedir. Bu görüntü çiftleri, şu adımlar sonrası elde edilmiştir:

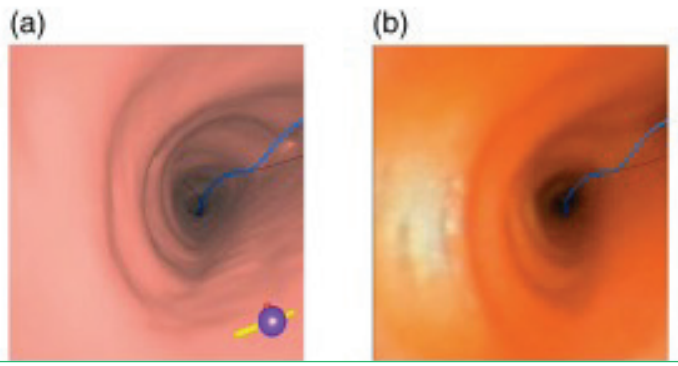
1. Sol üst lob lezyonuna yönelme,
2. İki aşamalı eşleştirme sürecinin tamamlanması,
3. Nihai eşleştirme konumunda gerçek RP-EBUS taramasının gerçekleştirilmesi.

Şekil 11. Bronkoskop ve RP-EBUS probuna ait modelleri içeren çok modlu sanal cihaz çifti.



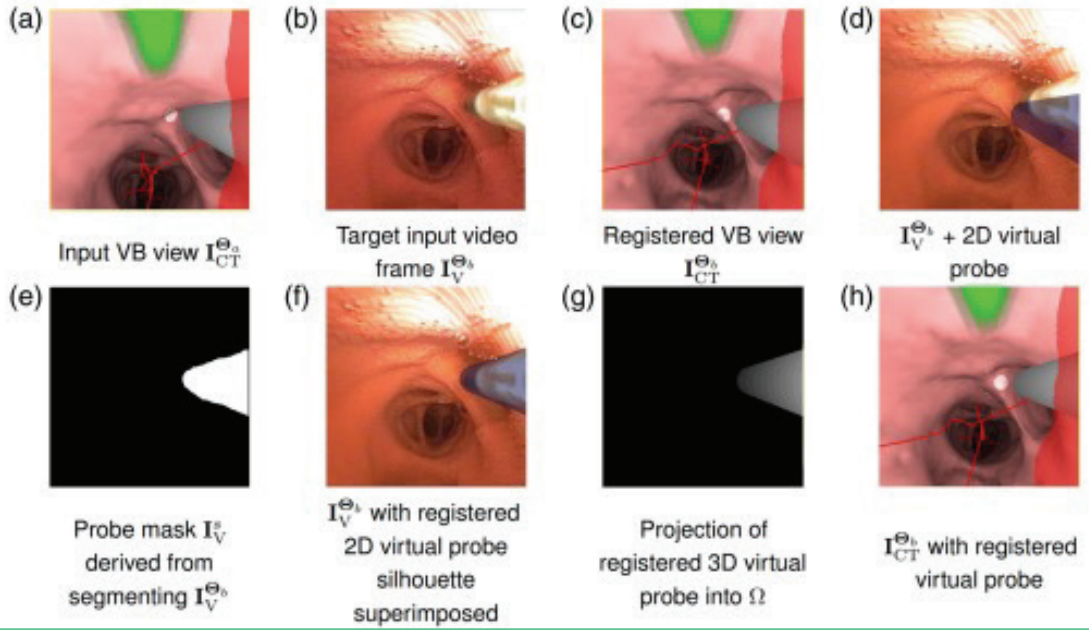
Bu şekil, cihaz çiftinin 3D BT-tabanlı sanal hava yolu ağındaki belirli bir konumda nasıl yer aldığını göstermektedir. Mavi çizgi, hava yolu boyunca izlenecek kılavuz rotayı, mavi bölge ise ilgi bölgesini (ROI) temsil etmektedir. VB kamerası sanal bronkoskopik (VB) görüntüler üretir. Sanal RP-EBUS probu ise, gerçek bir RP-EBUS probuna benzer şekilde, cihaza dikey düzlemde 2D sanal RP-EBUS görüntüleri oluşturur.

Şekil 12. Navigasyon sırasında sanal bronkoskop ile gerçek bronkoskopun Merritt ve ark.'nın yöntemine göre (vaka 21405-3a) eşleştirilmesine dair bir örnek. A. Kayıtlı VB (sanal bronkoskopik) görünümü. B. Bronkoskopik video görüntüsü.



tadır. Bu nedenle ideal yaklaşım; girişimsel pulmonologun deneyimi, lezyonun özellikleri ve hastanın klinik durumu doğrultusunda, uygun tekniklerin birlikte ve hasta merkezli şekilde uygulanmasıdır. Sonuç olarak, RP-EBUS'un klinik karar süreçlerinde minimal invaziv yapısı ile tanıya önemli katkı sağladığı ve multidisipliner ekiplerle iş birliği içinde kullanıldığında tanı ve evreleme süreçlerine anlamlı katkılar sunduğu görülmektedir. Girişimsel pulmonoloğun nihai hedefi, PPL'ler için tanı ve evrelemeyi tek seansta tamamlayarak, ileride uygulanabilecek radikal endoskopik tedavilere zemin hazırlamaktır.

Şekil 13. İki aşamalı kayıt örneği. (Hasta vaka numarası: 20349.3.48). a) Sanal bronkoskopi görüntüsü, BT verisinden türetilmiş sanal görünüm, b) Giriş videosunun hedef karesi (gerçek video görüntüsü), c) Hedef görüntüyle eşleştirilmiş sanal bronkoskopi görüntüsü (BT kaynaklı), d) Giriş video karesi üzerine bindirilmiş sanal (2B) prob, e) Segmentasyonla elde edilen prob maskesi, f) Video karesi üzerine bindirilmiş ve eşleştirilmiş 2B sanal prob silüeti, g) Kayıtlı 3B sanal probun gerçek video hacmine (Ω) projeksiyonu, h) Kayıtlı (eşleştirilmiş) sanal probun sanal bronkoskopi görüntüsü üzerine bindirilmiş hali. I: Görüntü, CT (alt simge): BT kaynaklı görüntü, Ω (alt simge): Video görüntüsü alanı veya video karesi, T (alt simge): Segmentasyonla tanımlanan hedef alan (örneğin prob), v (üst simge): Virtual (sanal görünüm).



KAYNAKLAR

1. *Shepherd RW. Bronchoscopic pursuit of the peripheral pulmonary lesion: navigational bronchoscopy, radial endobronchial ultrasound, and ultrathin bronchoscopy. Curr Opin Pulm Med. 2016;22(3):257-264.*
2. *Yang MC, Liu WT, Wang CH, et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in peripheral lung cancers. J Formos Med Assoc. 2004;103(2):124-129.*
3. *Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(9):982-989.*
4. *Schwarz Y, Greif J, Becker HD, et al. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. Chest. 2006;129(4):988-994.*
5. *Omori S, Takiguchi Y, Hiroshima K, et al. Peripheral pulmonary diseases: evaluation with endobronchial US—initial experience. Radiology. 2002;224(2):603-608.*
6. *Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, et al. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. Chest. 1999;115(6):1500-1506.*
7. *Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T. Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography. Chest. 2002;122(6):1887-1894.*
8. *Wang W, Li L, Zhang Q, et al. Evaluation of the diagnostic role of radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions. Clin Respir J. 2024 Jul;18(7):e13792.*
9. *Hürter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. Thorax. 1992 Jul;47(7):565-7.*
10. *Fantin A, Castaldo N, Tirone C, et al. Endobronchial ultrasound: a pictorial essay. Acta Biomed. 2023 Aug 3;94(4):e2023113.*
11. *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 May;11(4):578-82.*
12. *Jacomelli M, Demarzo SE, Cardoso PF, et al. Radial-probe EBUS for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. J Bras Pneumol. 2016 Jul-Aug;42(4):248-253.*
13. *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 Apr;37(4):902-10.*
14. *Ali MS, Trick W, Mba BI, et al. Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2017 Apr;22(3):443-453.*

15. *Zhan P, Zhu QQ, Miu YY, et al. Comparison between endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and CT-guided transthoracic lung biopsy for the diagnosis of peripheral lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2017 Feb;6(1): 23-34.*
16. *Khan T, Usman Y, Abdo T, et al. Diagnosis and management of peripheral lung nodule. Ann Transl Med 2019;7:348.*
17. *Asano F, Matsuno Y, Shinagawa N, et al. A virtual bronchoscopic navigation system for pulmonary peripheral lesions. Chest. 2006 Aug;130(2):559-66.*
18. *Mehta AC, Hood KL, Schwarz Y, et al. The Evolutional History of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy: State of the Art. Chest. 2018 Oct;154(4):935-947.*
19. *DiBardino DM, Kim RY, Cao Y, et al. Diagnostic Yield of Cone-beam-Derived Augmented Fluoroscopy and Ultrathin Bronchoscopy Versus Conventional Navigational Bronchoscopy Techniques. J Bronchology Interv Pulmonol. 2022 Aug 3.*
20. *Lin CK, Fan HJ, Yao ZH, et al. Cone-Beam Computed Tomography-Derived Augmented Fluoroscopy Improves the Diagnostic Yield of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Biopsy for Peripheral Pulmonary Lesions. Diagnostics (Basel). 2021 Dec 25;12(1):41.*
21. *Yarmus L, Akulian J, Wahidi M, et al. Interventional Pulmonary Outcomes Group (IPOG). A Prospective Randomized Comparative Study of Three Guided Bronchoscopic Approaches for Investigating Pulmonary Nodules: The PRECISION-1 Study. Chest. 2020 Mar;157(3):694-701.*
22. *Yu KL, Yang SM, Ko HJ, et al. Efficacy and Safety of Cone-Beam Computed Tomography-Derived Augmented Fluoroscopy Combined with Endobronchial Ultrasound in Peripheral Pulmonary Lesions. Respiration. 2021;100(6):538-546.*
23. *Van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. Respiration. 2014;88(6):500-17.*
24. *Badiei A, Nguyen P, Jersmann H, et al. Radial Endobronchial Ultrasound Greyscale Texture Analysis Using WholeLesion Analysis Can Characterise Benign and Malignant Lesions without Region-of-Interest Selection Bias. Respiration. 2019;97(1):78-83.*
25. *Herout V, Heroutova M, Merta Z, et al. Transbronchial biopsy from the upper pulmonary lobes is associated with increased risk of pneumothorax - a retrospective study. BMC Pulm Med. 2019 Mar 1;19(1):56.*
26. *Fantin A, Manera M, Patruno V, et al. Endoscopic Technologies for Peripheral Pulmonary Lesions: From Diagnosis to Therapy. Life. 2023; 13(2):254.*
27. *Salahuddin M, Sarkiss M, Sagar AS, et al. Ventilatory strategy to prevent atelectasis during bronchoscopy under general anesthesia: a multicenter randomized controlled trial (Ventilatory Strategy to Prevent Atelectasis - VESPA Trial). Chest. 2022 Dec;162(6):1393-1401.*
28. *Sagar AS, Sabath BF, Eapen GA, et al. Incidence and location of atelectasis developed during bronchoscopy under general anesthesia: the I-LOCATE trial. Chest. 2020 Dec;158(6):2658-2666.*
29. *Deppen SA, Davis WT, Green EA, et al. Cost-Effectiveness of Initial Diagnostic Strategies for Pulmonary Nodules Presenting to Thoracic Surgeons. Ann. Thorac. Surg. 2014, 98, 1214-1222.*
30. *Zhang W, Chen S, Dong X, Lei P. Meta-Analysis of the Diagnostic Yield and Safety of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Lung Nodules. J. Thorac. Dis. 2015, 7, 799-809.*
31. *Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, et al. CT-Guided Percutaneous Fine-Needle Aspiration Biopsy of Small (< or =1-Cm) Pulmonary Lesions. Radiology 2002, 225, 823-8.*
32. *Saji H, Nakamura H, Tsuchida T, et al. The Incidence and the Risk of Pneumothorax and Chest Tube Placement after Percutaneous CT-Guided Lung Biopsy: The Angle of the Needle Trajectory Is a Novel Predictor. Chest 2002, 121, 1521-6.*
33. *Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM. Interinstitutional Database for Comparison of Performance in Lung Fine-Needle Aspiration Cytology. A College of American Pathologists Q-Probe Study of 5264 Cases with Histologic Correlation. Arch. Pathol. Lab. Med. 1992, 116, 463-470.*
34. *Greenspan BS. Role of PET/CT for Precision Medicine in Lung Cancer: Perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Transl. Lung Cancer Res 2017; 6: 617-20.*
35. *Wang Z, Li M, Teng F, et al. Primary Tumor Location Is an Important Predictor of Survival in Pulmonary Adenocarcinoma. Cancer Manag. Res. 2019, 11, 2269-2280.*
36. *MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology 2017, 284, 228-243.*
37. *Ali MS, Sethi J, Taneja A, et al. Computed Tomography Bronchus Sign and the Diagnostic Yield of Guided Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann. Am. Thorac. Soc. 2018, 15, 978-87.*
38. *Ost DE, Ernst A, Lei X, et al. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQuIRE Registry. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016, 193, 68-77.*
39. *Sun L, Qin C, Fu Q, et al. Comparison of the Detection Rates of Different Diagnostic Methods for Primary Peripheral Lung Cancer. Front. Oncol. 2021, 11, 696239.*
40. *Yuan M, Wang Y, Yin W, et al. Efficacy of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) by a Pulmonologist in Determining Specimen Adequacy and Diagnostic Accuracy in Interventional Diagnosis of Lung Lesions. J. Int. Med. Res. 2021,49, 300060520982687.*
41. *Izumo T, Matsumoto Y, Sasada S, et al. Utility of Rapid On-Site Cytologic Evaluation during Endobronchial Ultrasound with a Guide Sheath for Peripheral Pulmonary Lesions. Jpn. J. Clin. Oncol. 2017, 47, 221-225.*
42. *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-e165S.*
43. *Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016, 149, 816-835.*

44. *Patel P, Wada H, Hu HP, et al. First Evaluation of the New Thin Convex Probe Endobronchial Ultrasound Scope: A Human Ex Vivo Lung Study. Ann. Thorac. Surg. 2017, 103, 1158-1164.*

45. *Boskovic T, Stojanovic M, Stanic J, et al. Pneumothorax after Transbronchial Needle Biopsy. J. Thorac. Dis. 2014, 6, S427-S434.*

46. *Huang Y, Huang H, Li Q, et al. Transbronchial Lung Biopsy and Pneumothorax. J. Thorac. Dis. 2014, 6, S443-S447.*

47. *Herout V, Heroutova M, Merta Z, et al. Transbronchial Biopsy from the Upper Pulmonary Lobes Is Associated with Increased Risk of Pneumothorax—A Retrospective Study. BMC Pulm. Med. 2019, 19, 56.*

48. *Tanner NT, Yarmus L, Chen A, et al. Standard Bronchoscopy with Fluoroscopy vs Thin Bronchoscopy and Radial Endobronchial Ultrasound for Biopsy of Pulmonary Lesions. Chest 2018, 154, 1035-1043.*

49. *Kanodra NM, Silvestri GA, Tanner NT. Screening and Early Detection Efforts in Lung Cancer. Cancer 2015, 121, 1347-56.*

50. *Ozgul G, Cetinkaya E, Ozgul MA, et al. Efficacy and Safety of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy with or without Radial Endobronchial Ultrasound for Peripheral Lung Lesions. Endosc. Ultrasound 2016, 5, 189-195.*

51. *Casal RF, Sarkiss M, Jones AK, et al. Cone Beam Computed Tomography-Guided Thin/Ultrathin Bronchoscopy for Diagnosis of Peripheral Lung Nodules: A Prospective Pilot Study. J. Thorac. Dis. 2018, 10, 6950-6959.*

52. *Yoshikawa M, Sukoh N, Yamazaki K, et al. Diagnostic Value of Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath for Peripheral Pulmonary Lesions without X-Ray Fluoroscopy. Chest 2007, 131, 1788-1793.*

53. *Jiang L, Xu J, Liu C, et al. Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions with Transbronchial Lung Cryobiopsy by Guide Sheath and Radial Endobronchial Ultrasonography: A Prospective Control Study. Can. Respir. J. 2021, 2021, 6947037.*

54. *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, 578-582.*

55. *Dhillon SS, Harris K. Bronchoscopy for the Diagnosis of Peripheral Lung Lesions. J. Thorac. Dis. 2017, 9, S1047-S1058.*

56. *Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians Initial Evaluation of the Patient with Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007, 132, 149S-160S.*

57. *Zhao W, Kuhlengel T, Chang Q, et al. Two-phase radial endobronchial ultrasound bronchoscopy registration. J Med Imaging (Bellingham). 2025 Mar;12(2):025001.*